

# **Implementering av terapeutisk legemiddel- monitorering hos pasienter med refraktær epilepsi**

**- fokus på interaksjoner og nedtrapping før kirurgiutredning**

**Arton Baftiu**



Masteroppgave i farmakologi ved Avdeling for farmasøytisk  
biovitenskap, Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo 2011

**UNIVERSITETET I OSLO**

# **Implementering av terapeutisk legemiddel- monitorering hos pasienter med refraktær epilepsi**

**- fokus på interaksjoner og nedtrapping før kirurgiutredning**

**Arton Baftiu**



Masteroppgave i farmakologi ved Avdeling for farmasøytisk  
biovitenskap, Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo 2011

**UNIVERSITETET I OSLO**

Veiledere:

Cecilie Johannessen Landmark

Hege Christensen

## **Forord**

Denne masteroppgaven ble utført ved Avdeling for kompleks epilepsi, SSE, Oslo universitetssykehus, eksternt fra Farmasøytisk institutt for biovitenskap, Universitetet i Oslo, i perioden august 2010 til november 2011.

Jeg vil først og fremst rette en stor takk til min hovedveileder Cecilie Johannessen Landmark ved Institutt for farmasi og bioingeniørfag, fakultet for helsefag, Høyskolen i Oslo og Akershus, for god veiledning, støtte og ikke minst konstruktiv kritikk under hele prosessen. Det har vært en ære å ha deg som veileder under både bachelor - og nå masteroppgaven. I tillegg vil jeg takke intern veileder ved Farmasøytisk institutt, professor Hege Christensen for støtte underveis og motivasjon under hele oppgaven.

Jeg vil også rette en stor takk til overlege Oliver Henning og seniorforsker Svein I. Johannessen for et godt samarbeid og for å ha bidratt med masse nyttig informasjon og kommet med gode og spennende innspill underveis.

Med det samme vil jeg takke alle på SSE for å ha tatt meg godt imot og tilrettelagt oppholdet mitt der slik at jeg kunne føle meg hjemme.

Til slutt vil takke min familie og mine venner for støtten dere har gitt meg under utdannelsen.

November 2011

Arton Baftiu

## Innholdsfortegnelse

Forord .....	3
Forkortelser og ordforklaringer .....	7
Sammendrag .....	8
Summary .....	9
1. Introduksjon .....	10
1.1 Bakgrunn .....	10
1.2 Hensikt.....	11
1.3 Epilepsi .....	11
1.4 Anfallstyper .....	12
1.5 Prinsipper ved behandling av epilepsi.....	13
1.5.1 Medikamentell behandling.....	13
1.5.2 Alternativer.....	14
1.5.3 Virkningsmekanismer .....	15
1.6 Interaksjoner .....	18
1.7 Terapeutisk legemiddel monitorering (TDM) .....	20
1.8 Terapisvikt .....	21
1.9 Kirurgi .....	22
1.9.1 Nedtrapping av antiepileptika før telemetri .....	23
2. Materiale og metode .....	25
2.1 TDM og komedikasjon – en retrospektiv studie baser på TDM - data.....	25
2.1.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	25
2.1.2 Beregninger .....	26
2.1.3 Statistikk.....	26
2.1.4 Etske forbehold.....	26
2.2 Implementering av TDM v/kirurgiutredning – en åpen, prospektiv studie.....	27
2.2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier:.....	28
2.2.2 Vellykket / ikke vellykket registrering .....	28

2.2.3 Statistikk.....	28
2.2.4 Etske forbehold.....	29
2.3 Analyse av serumkonsentrasjonene .....	29
3. Resultater .....	30
3.1 TDM og komedikasjon.....	30
3.1.1 Pasientkarakteristika .....	30
3.1.2 Lamotrigin .....	32
3.1.3 Topiramat .....	32
3.1.4 Okskarbazepin .....	33
3.1.5 Levetiracetam .....	33
3.2 TDM ved nedtrapping i forbindelse med kirurgiutredning .....	36
3.2.1 Pasientkarakteristika .....	36
3.2.2 Forbruk av antiepileptika .....	37
3.2.3 Mono og polyterapi.....	38
3.2.4 Anfallssituasjon .....	39
3.2.4.1 Interiktal aktivitet .....	39
3.2.4.2 Anfallskarakteristika og antall anfall under telemetrien .....	40
3.2.5 Nedtrappingen av antiepileptika.....	41
3.2.6 Nedtrappingshastighet.....	42
3.2.6.1 Antiepileptika med kort halveringstid: ( $t_{1/2}$ 5-15 timer).....	43
3.2.6.2 Antiepileptika med middelslang halveringstid ( $t_{1/2}$ 15-40 timer) .....	45
3.2.6.3 Antiepileptika med lang halveringstid ( $t_{1/2}$ >40 timer).....	46
3.2.7 Serumkonsentrasjoner versus dose ved nedtrapping .....	48
3.2.8 Resultatet av telemetri registrering .....	50
3.2.9 Forskjeller som kan forkare resultatene av nedtrappingen .....	51
3.2.9.1 Antall anfall under telemetrien .....	51
3.2.9.2 Mono og polyterapi .....	52
3.2.9.3 Forskjell i nedtrappingshastighet på de fem mest brukte legemidler .....	52
3.2.10 Andre legemidler pasientene brukte .....	54
4. Diskusjon .....	55
4.1 TDM og komedikasjon.....	55
4.1.1 Variasjon i serumkonsentrasjons- og doseforhold .....	55

4.1.2 Klinisk betydning .....	58
4.2 TDM v/ LTM før kirurgikutredning .....	58
4.2.1 Pasientkarakteristika .....	58
4.2.2 Mest brukte antiepileptika .....	59
4.2.3 Mest brukte kombinasjoner .....	59
4.2.4 Anfall .....	60
4.2.5 Nedtrapping/opptrapping .....	61
4.2.5.1 Nedtrappingshastighet .....	62
4.2.6 Utfallet av registreringen .....	63
4.2.7 Økonomisk konsekvens .....	64
4.3 Metodediskusjon .....	65
4.3.1 TDM og komedikasjon .....	65
4.3.2 TDM og telemetri .....	66
4.4 Veien videre .....	67
5. Konklusjoner .....	68
6. Litteraturliste .....	69
Vedlegg 1 Taushetserklæring.....	74
Vedlegg 2 Informert samtykke.....	75
Vedlegg 3 Innsamlingsskjema .....	76
Vedlegg 4 Personvernombudets uttalelse .....	79

## **Forkortelser og ordforklaringer**

AEDs: Antiepileptika

AUC: Areal under kurven

AVM: Arteriovenøse malformasjoner

C<sub>ss</sub>: Steady state konsentrasjon v/likevekt

C/D-ratio: Konsentrasjons- dose ratio

CYP450: Cytokrom P450 enzymer

HSC: Hippocampus sklerose

EEG: Elektroencefalografi

GABA:  $\gamma$ -aminosmørsyre

IBE: International Bureau for Epilepsy

ILAE: International League Against Epilepsy

Video-EEG: Telemetriundersøkelse med videoregistreing

OUS: Oslo universitetssykehus

REK: Regional etisk komité

SEM: Standard error of the mean (standardfeil)

SSE: Avdeling for kompleks epilepsi, SSE, Sandvika, Oslo universitetssykehus (OUS)

t<sub>1/2</sub>: Halveringstid

TDM: Terapeutisk legemiddelmonitorering

Temporallapp: Tinninglappen, en av hjernebarkens fire lapper

UGT: Uridin glukuronyl transferase

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Til tross for mange forskjellige medikamenter opplever fortsatt over 30 % av epilepsipasientene dårlig kontroll over anfallene. Antiepileptika har utstrakt farmakokinetisk variasjon, og behandlingen bør individualiseres og følges opp. Kirurgi er et behandlingsalternativ som vil kunne føre til anfallsfrihet hos enkelte pasienter med refraktær epilepsi.

**Hensikt:** Hensikten med oppgaven var å belyse ulike måter terapeutiske legemiddelmonitorering (TDM) kan implementeres som et verktøy i individualisering av behandling av epilepsi ved 1) å studere betydningen av polyterapi på serumkonsentrasjons- og doseforhold og 2) ved nedtrapping av antiepileptika under utredning for epilepsikirurgi.

**Metode:** Innsamlingen av data foregikk ved Avdeling for kompleks epilepsi, SSE, OUS, i perioden 2010-2011. I forbindelse med den første studien ble det samlet data angående alder, kjønn, vekt, bruk av antiepileptika, doser og serumkonsentrasjoner til 573 pasienter som brukte enten lamotrigin, topiramat, okskarbazepin eller levetiracetam. I den andre studien ble det inkludert 60 pasienter som var til kirurgiutredning og ved bruk av et innsamlingsskjema ble data angående alder, kjønn, epilepsitype, anfallsfrekvens, bruk av antiepileptika, døgndose, dosereduksjon, serumkonsentrasjoner og anfall under utredningen samlet inn.

**Resultater:** I den første studien ble det vist at komedikasjon med enzymhemmende eller enzyminduserende antiepileptika ga henholdsvis 150 % økning og 50 % reduksjon i C/D-ratio hos pasientene som brukte lamotrigin. Tilsvarende resultater ble også vist for levetiracetam og topiramat, hvor komedikasjon med enzyminduserende antiepileptika førte til signifikant lavere C/D-ratio, henholdsvis 30 % og 50 %. I den andre studien viser resultatene at nedtrapping av antiepileptika er en sikker og nokså effektiv metode for å fremkalle anfall. Anfallsfrekvensen økte hos de fleste pasientene og EEG-registreringen var vellykket hos halvparten av pasientene. Flesteparten av pasientene brukte polyterapi og det var 32 ulike kombinasjoner av antiepileptika. Nedtrappingen ble foretatt med 12 % pr dag. Det var ikke utalte forskjeller i hvordan nedtrappingene ble foretatt i vellykket og ikke vellykket gruppene, og heller ikke forekomsten av monoterapi og kombinasjonsbehandling. Antall anfall derimot var signifikant høyere i vellykkete gruppen.

**Konklusjon:** Det er store variasjoner i C/D-ratio av nyere antiepileptika som følge av komedikasjon med enzymhemmende eller induserende antiepileptika. Tradisjonelt brukes TDM blant annet for å kunne gjøre dosejusteringer ved kombinasjoner av antiepileptika som gir farmakokinetiske interaksjoner, og dette er også viktig med nye antiepileptika. Nedtrappingen av antiepileptika under kirurgiutredning har vist seg å være en sikker og effektiv måte å øke den naturlige anfallsfrekvensen på. Implementering av TDM i forbindelse med nedtrapping før kirurgiutredning viser en ny anvendelse av TDM og kan bidra også i videre studier til bedre utfall av registreringen.



## Summary

**Background:** Although many new drugs are available for the treatment of epilepsy, still 30 % of all patients with epilepsy experience recurrent seizures. Antiepileptic drugs (AEDs) exhibit extensive pharmacokinetic variability and treatment with antiepileptic drugs should be individualized for each patient. Surgery is a treatment alternative that could lead to seizure freedom in some patients.

**Purposes:** The purpose of this study was to assess various ways that therapeutic drug monitoring (TDM) can be implemented as a tool for individualization the treatment in patients with refractory epilepsy at the National Center for Epilepsy 1) by studying the influence of co-medication on serum concentration and dose relationships (C/D-ratio) and 2) during tapering of AEDs in pre-surgical evaluation.

**Methods:** In the first study, using a TDM-database, data was retrospectively collected from 573 patients using lamotrigine, topiramate, oxcarbazepine or levetiracetam. Variables included age, gender, weight, use of AEDs, daily doses and serum concentration measurements. In the second study 60 patients who were admitted for pre surgical evaluation, were recruited. Data regarding age, gender, type of epilepsy, seizure frequency, use of antiepileptic drugs, daily doses and serum concentrations were collected using a patient questionnaire, medical records and the TDM-database. All data were handled anonymously.

**Results:** Patients using lamotrigine and co-medicated with either enzyme inducing or enzyme inhibiting AEDs had significantly lower (50 %) and higher (150%) C/D-ratio, respectively. Similar results were shown for levetiracetam and topiramate, where co-medication with enzyme inducing AEDs resulted in significant lower C/D-ratio, respectively 30 and 50 %. In the second study it was shown that drug tapering is a safe and effective method for increasing the seizure frequency, resulting in that 50 % of the patients had a successful outcome of the EEG-registration. The majority of patients used poly-therapy and there were 32 different combinations of AEDs in use. Drug tapering was performed at a rate of 12 % per day on average. There were no major differences in tapering of AEDs, nor occurrence of mono- or poly therapy in patients who had a successful registration compared to the patients with unsuccessful registration. Seizure frequency was significantly higher in patients with a successful registration.

**Conclusions:** As a result of co-medication with either enzyme inducing or enzyme inhibiting, newer AEDs show large variations in C/D-ratios. Traditionally TDM is among other things used for dose adjustments when pharmacokinetic interactions occur, and this is important for the newer generation AEDs as well. Tapering of AEDs is a safe and effective method for increasing the seizure frequency in patients during pre-surgical evaluation. The implementation of TDM during pre-surgical evaluation shows a novel application of TDM and therefore can be helpful in other studies for better outcome of the other registrations.

# 1. Introduksjon

## 1.1 Bakgrunn

Epilepsi er en kronisk nevrologisk sykdom som berører ca. 1 % av verdens befolkning, over 65 millioner mennesker [1]. Avdeling for kompleks epilepsi (SSE) er landets eneste spesialinstitusjon som tar imot pasienter for utredning av epilepsi, diagnoseavklaring, utredning i forhold til kirurgisk behandling av epilepsi, medikamentomlegging, eller annen vurdering. Pasientene har som oftest et komplisert sykdomsbilde og bruker mange legemidler. Mange av disse pasientene har refraktær epilepsi og blir ikke anfallsfrie under behandling med ett eller flere antiepileptika. Antiepileptika er en sammensatt gruppe legemidler med utstrakt farmakokinetisk variasjon i dose og konsentrasjonsforhold og mange interaksjoner. Terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM) brukes derfor som et verktøy for å individualisere behandlingen.

Noen av pasientene blir tilbudt utredning for eventuell epilepsikirurgi. Det er avgjørende med nøye lokalisasjon av det epileptogene (anfallsgenererende) området og derfor nødvendig å registrere anfallene, helst flere, under langvarig EEG-registrering (langtidsmonitorering). For å unngå at pasientene må registreres over mange dager prøver man å fremprovosere anfallene. Dette skjer vanligvis ved nedtrapping av antiepileptika. Det finnes i dag lite litteratur som omhandler nedtrapping av antiepileptika og betydningen av dette i forbindelse med kirurgiutredning. Legene bruker tidligere erfaring som oftest er ”magebasert” til å trappe ned legemidlene da det ikke finnes noen enhetlige retningslinjer for hvordan antiepileptika bør trappes ned. Det kan føre til uheldige konsekvenser for pasienten i form av skade, tidsforbruk, i tillegg til økonomiske konsekvenser for sykehuset (Ramme 1).

### *Ramme 1: Pasientkasustikk fra SSE*

Pasienten, en 40 år gammel mann med en lokalisasjonsrelatert epilepsi, ble innlagt til kirurgiutredning. Ved ankomst stod pasienten på valproat og lakosamid. Disse ble trappet ned med 25 % i løpet av to dager. Pasienten fikk tre anfall, de første to anfallene var komplekse partielle anfall mens det tredje anfallet gikk over i et sekundær generalisert anfall. Pasienten reiste seg fra stolen, falt og pådro seg et kutt i pannen med kraftig blødning som krevde tilsyn ved legevakten. Undersøkelsen måtte avbrytes.

## 1.2 Hensikt

Det ble fokusert på to området hvor implementering av TDM er av stor betydning. Hensikten med den første delen av oppgaven var å finne ut hvordan legemiddelmonitorering brukes og i hvilken grad det tas hensyn til interaksjoner ved SSE. Betydningen av komedikasjon på serumkonsentrasjons- og doseforhold til de fire mest brukte nyere antiepileptika på SSE ble undersøkt retrospektivt basert på laboratoriedata.

Hensikten med den andre delen av oppgaven var å kartlegge hvordan legemiddelmonitorering kan implementeres som et verktøy for å se sammenhengen mellom nedtrapping og nedtrappingshastighet av antiepileptika og anfallsfrekvens i forbindelse med kirurgiutredning. Studien var en prospektiv åpen studie hvor vi ønsket å belyse viktige spørsmål: Hvordan foregår nedtrapping av antiepileptika i dag ved kirurgiutredning? Hvor raskt trappes de ulike legemidlene ned? Hva skjer med serumkonsentrasjonene i løpet av denne nedtrappingsperioden som gjerne varer i noen dager? Hvordan er utfallet av utredningen i dag? Hva karakteriserer de pasientene som har en vellykket registrering? Resultatene vil blant annet kunne brukes til utarbeidelse av retningslinjer innen dette feltet.

## 1.3 Epilepsi

Epilepsi er en samlebetegnelse på flere sykdommer eller syndromer som gir opphav til anfall av forskjellige årsaker, ytringsformer og prognose. Fellesnevneren er tendensen til gjentatte epileptiske anfall [2, 3]. Anfallene kan utarte seg som plutselige og korte anfall med forstyrret bevissthet, eller motoriske, sensoriske, kognitive, psykiske samt autonomiske anfall eller upassende oppførsel forårsaket av anormal nevronal aktivitet i hjernen [4, 5]. Epilepsi diagnostiseres etter grundige medisinske og nevrologiske undersøkelser som blir supplert av elektroencefalografi (EEG), eventuelt andre registreringer av hjernens aktivitet som PET<sup>1</sup> og SPECT<sup>2</sup> eller bildediagnostikk som MR<sup>3</sup> og CT<sup>4</sup> [6]. Epileptiske anfall skyldes en forstyrret elektrisk aktivitet i hjernebarken som igjen er forårsaket av en ubalanse mellom den hemmende nevrotransmitteren GABA ( $\gamma$ -aminosmørsyre) og den eksitatoriske nevrotransmitteren glutamat. Dette har ikke alltid vært kjent;

---

<sup>1</sup> Positronemisjonstomografi

<sup>2</sup> Single Photon Emission Computed Tomography

<sup>3</sup> Magnetresonanstomografi

<sup>4</sup> Computertomografi

*”Hippokrates: hjernen er et slimproduserende organ, og epilepsi skyldes en overproduksjon av slim”[7]*

Det er i dag ikke enighet om hva som er den riktige definisjonen på epilepsi. De fleste bruker fortsatt den ”gamle” definisjonen hvor det kreves at det foreligger to tilsynelatende uprovoserte anfall. En nyere definisjon av epilepsi er definisjonen til International League Against Epilepsy (ILAE) og International Bureau for Epilepsy (IBE) som sier at det er tilstrekkelig at pasienter opplever ett anfall, men at det også foreligger en varig forstyrrelse av hjernen som gir opphav til anfallene [4, 5, 8].

Epilepsi kan ha mange årsaker, for eksempel tumor eller misdannende kar, medfødt hjerneskade, senfølger etter hodeskade, feberkramper eller andre nevrologiske skader. Genetikk spiller også en viktig rolle. Alle mennesker kan få epileptiske anfall, men da skal det ofte være en kraftig utløsende faktor tilstede. Terskelen for anfall varierer mellom forskjellige personer men hos pasienter med epilepsi er terskelen signifikant lavere og anfall forekommer mye lettere og ved svakere stimulering. Eksempler på utløsende faktorer kan være søvnmangel, høyt alkoholinntak, hypoglykemi, stress, hyperventilering og blinkende lys [3].

Epilepsi er en av de vanligste forekommende nevrologiske sykdommene. Prevalensen er ca. 0,7 % i land som de skandinaviske mens på verdensbasis regner man med at 1 % av befolkningene har epilepsi [6, 9]. I Norge i dag er det ca. 47000 personer som bruker antiepileptika mot epilepsi [10]. Epilepsi kan debutere i alle aldersgrupper men insidensen av epilepsi er høyest i tidlig barnealder og i høy alder (over 65 år) [4, 8].

## **1.4 Anfallstyper**

Inndelingen skiller mellom anfall som starter i en bestemt region av hjernebarken (partielle anfall) og de anfallene som fra starten omfatter en større del av hjernebarken og vanligvis er symmetriske (generaliserte anfall) [4].

De partielle anfallene deles inn etter hvilke hovedsymptomer som preger anfallene (motoriske, sensoriske, autonome eller psykiske) og etter hvorvidt bevisstheten er nedsatt (komplekse partielle anfall) eller ikke (enkle partielle anfall). Anfallstyper kan gli over i hverandre, og en vanlig utvikling er overgangen fra et partielt anfall til et sekundært generalisert anfall [8]. Sekundær generalisering av partielle anfall oppstår når den epileptiske

aktiviteten sprer seg over hele hjernen og dette kan skje ved både enkle og komplekse partielle anfall. De partielle anfallene teller for 2/3 av pasientene med epilepsi [11].

Generaliserte anfall, med bevissthetsnedsettelse, involverer store deler av hjernebarken. De inndeles som absens anfall, tonisk-kloniske anfall, toniske, kloniske eller atoniske anfall og myoklone anfall [4]. De to mest vanlige generaliserte anfallene er absenser og generaliserte toniske kloniske anfall (GTK). Absenser er en type anfall som forekommer oftest hos barn og som kan utarte seg ved at pasienten blir fjern og ikke reagerer på tiltale. Slike anfall kan vare i opptil 20 sekunder. Klinisk utarter GTK anfall seg ved først muskelrigiditet (tonisk fase) i kroppen som etter hvert går over til rykninger i musklene (klonisk fase). Disse anfallene er forbundet med stor risiko for plutselig død (sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)), som forekommer sjelden, med en prevalens på 2,5-9/1000 pasienter [12-14].

Status epilepticus (SE) er en alvorlig akutt tilstand hvor pasienten får vedvarende eller gjentatte anfall tett etter hverandre uten regenerering av bevisstheten i mellomtiden. Denne tilstanden, som kan vare i mer enn 30 minutter, kan være livstruende for pasienten og krever vanligvis innleggelse på sykehus [4]. Som oftest oppstår SE i forbindelse med GTK anfall.

## **1.5 Prinsipper ved behandling av epilepsi**

### **1.5.1 Medikamentell behandling**

Behandling med antiepileptika er indisert etter to eller flere uprovoserte anfall. Behandlingen er kun symptomatisk, det vil si at medikamentene demper anfallstendensen uten å påvirke anfallsårsaken eller prognosen [3]. Nyere antiepileptika brukes stadig mer men de kombineres ofte med de eldre antiepileptika. Riktig diagnose av pasienten er en forutsetning for riktig behandling og riktig valg av legemiddel. Av stor betydning er også komorbiditet, alder, kjønn (prevensjonsmiddel, graviditet) og annen medisinerings [9].

De fleste av pasientene blir anfallsfrie etter forsøk med et antiepileptikum. Hvis ikke anfallsfrihet oppnås eller pasientene opplever bivirkninger i optimal serumkonsentrasjoner bør et annet legemiddel forsøkes i monoterapi. Da skal det andre legemiddelet trappes opp til en rimelig vedlikeholdsdose før man trapper ned det første [9, 15]. Hele 47 % blir anfallsfrie etter første antiepileptikum og ytterligere 13 % ved bytte til et annet antiepileptikum i

monoterapi [15]. Polyterapi er indisert hos pasienter som ikke blir anfallsfrie etter flere forsøk med monoterapi. De norske retningslinjene, som omhandler medikamentvalg i forhold til anfallstype, har ikke blitt oppdatert de senere årene (siden 1998). De nye svenske retningslinjene fra 2011 er evidensbaserte og er samstemte med de retningslinjene den internasjonale epilepsiligaen (ILAE) har publisert i 2010 [9] (Tabell 1).

*Tabell 1 Medikamentvalg i henhold til anfallstyper. Gradering fra A til F angir graden av effekt og tolerabilitet. A er den høyeste graden. Tabellen er basert på de svenske retningslinjene.*

Partielle anfall		Generaliserte anfall		Terapisvikt	Kombinasjon	Tilleggs- behandling
Barn	Oksekarbazepin (A) Karbamazepin (C) Lamotrigin (C)	Barn	Valproat (C) Lamotrigin (D)	Barn	Valproat (C) Topiramat (C) Levetiracetam (D)	Oksekarbazepin Lamotrigin Karbamazepin
Voksne	Karbamazepin (A) Levetiracetam (A) Lamotrigin (C)	Barn absenser	Etosuksimid (A) Valproat (A) Lamotrigin (C)	Voksne	Valproat (B) Topiramat (C) Oksekarbazepin (C) Gabapentin (D)	Karbamazepin Levetiracetam Lamotrigin Eslikarbazepin Etosuksimid Felbamat Lacosamid Pregabalin Vigabatrin Zonisamid
Eldre	Gabapentin (A) Lamotrigin (A) Karbamazepin (C)	Voksne og eldre	Lamotrigin (C) Topiramat (C) Valproat (C)	Eldre	Levetiracetam (D) Oksekarbazepin (D) Topiramat (D) Valproat (D)	Gabapentin Lamotrigin Karbamazepin

### 1.5.2 Alternativer

Det finnes andre alternativer til pasienter som har legemiddelresistent epilepsi men som ikke er egnede kandidater til kirurgi. Vagusnervestimulering (VNS) og ketogen diett er verdifulle alternativer hos disse pasientene og sistnevnte spesielt hos barn [16]. VNS utføres ved at elektroder legges rundt vagusnerven under kragebenet og kobles til en pacemaker (stimulator) og kan bidra til en reduksjon i anfallsfrekvens med opptil 44 % og generelt mildere anfallsutforming [2, 17]. Ketogen diett er krevende å følge opp og består av en streng diett med måltider med mye fett og lite karbohydrater, som gir ketose og endret syre/basebalanse i hjernen av betydning for anfallsutvikling og kan benyttes av barn og også voksne pasienter [18].

### 1.5.3 Virkningsmekanismer

Ved epileptiske anfall foreligger det en overaktivitet av eksitatorisk stimulering og en ubalanse mellom nevrotransmitterne GABA og glutamat [19]. Mange antiepileptika har fortsatt ikke fullstendig klarlagte virkningsmekanismer, men hovedvirkningsstedene er beskrevet under [20]. Ett og samme legemiddel kan ha flere angrepspunkter i synapsene og med tanke på kombinasjonsbehandling er det rasjonelt å velge antiepileptika med forskjellige virkningsmekanismer [2].

- Øke GABAerg hemmende nevrotransmisjon (Figur 1a)

GABA kan utøve en hurtig effekt via ionotrope GABA<sub>A</sub> reseptorer [19-21]. Innstrømming av Cl<sup>-</sup> ioner vil hyperpolarisere nevronet [19]. Mange antiepileptika påvirker GABA<sub>A</sub>-reseptoren ved å interagere enten direkte eller ved å påvirke andre steder i den GABAerge synapsen, ved å modifisere aktiviteten til enzymene eller transportørene slik at man øker den hemmende effekten [19, 20]. Tiagabin, vigabatrin og valproat er eksempler på antiepileptika som virker i den GABAerge synapsen, mens benzodiazepinene og barbituratene som klobazam, klonazepam og fenobarbital virker direkte på GABA<sub>A</sub>-reseptoren. En rekke andre antiepileptika, som stiripentol, gabapentin og levetiracetam spekuleres i å påvirke GABA [22].

- Demper glutamaterg eksitatorisk nevrotransmisjon (Figur 1b)

Glutamat aktiverer blant annet de ionotrope glutamatreseptorene, NMDA<sup>5</sup>, AMPA<sup>6</sup> og kainat (KA) [19]. Glutamat spiller en viktig rolle i initiering og spredningen av epileptiske anfall [4, 20]. Det er flere angrepspunkter i glutamatsynapsen. Blant annet hemmer levetiracetam eksocytose av glutamat fra vesiklene presynaptisk mens topiramat og felbamat hemmer ligandstyrte glutamatreseptorer postsynaptisk henholdsvis AMPA/kainat og NMDA-reseptorene [21, 23]. Det er også vist at noen av antiepileptika kan påvirke intracellulære signalveier som er viktige i aktivering av nevronal eksitabilitet, som lamotrigin, valproat og karbamazepin [2, 23].

---

<sup>5</sup> N-metyl-D-Aspartat

<sup>6</sup> Alfa-amino-3-hydroksey-5-metyl-4-isoksazolpropionat

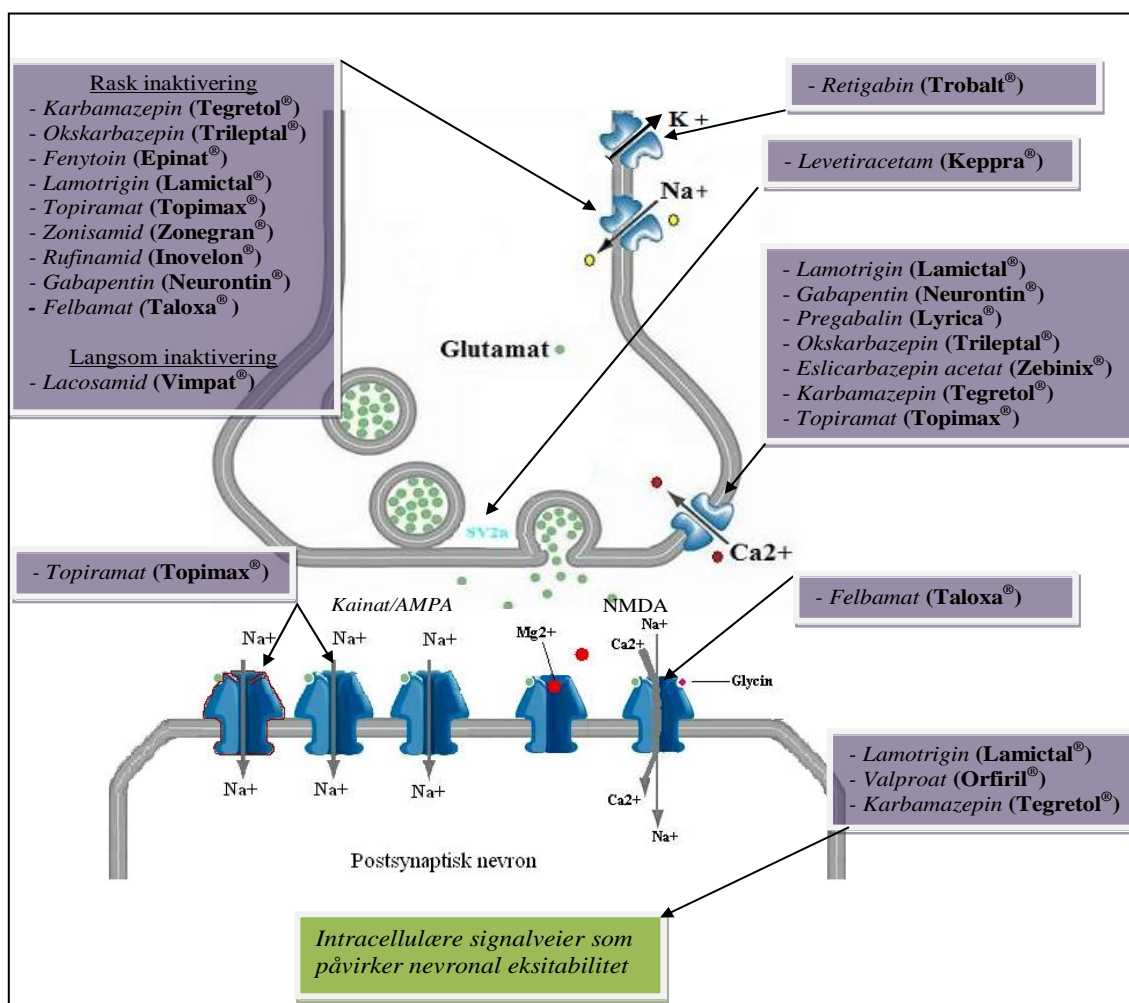
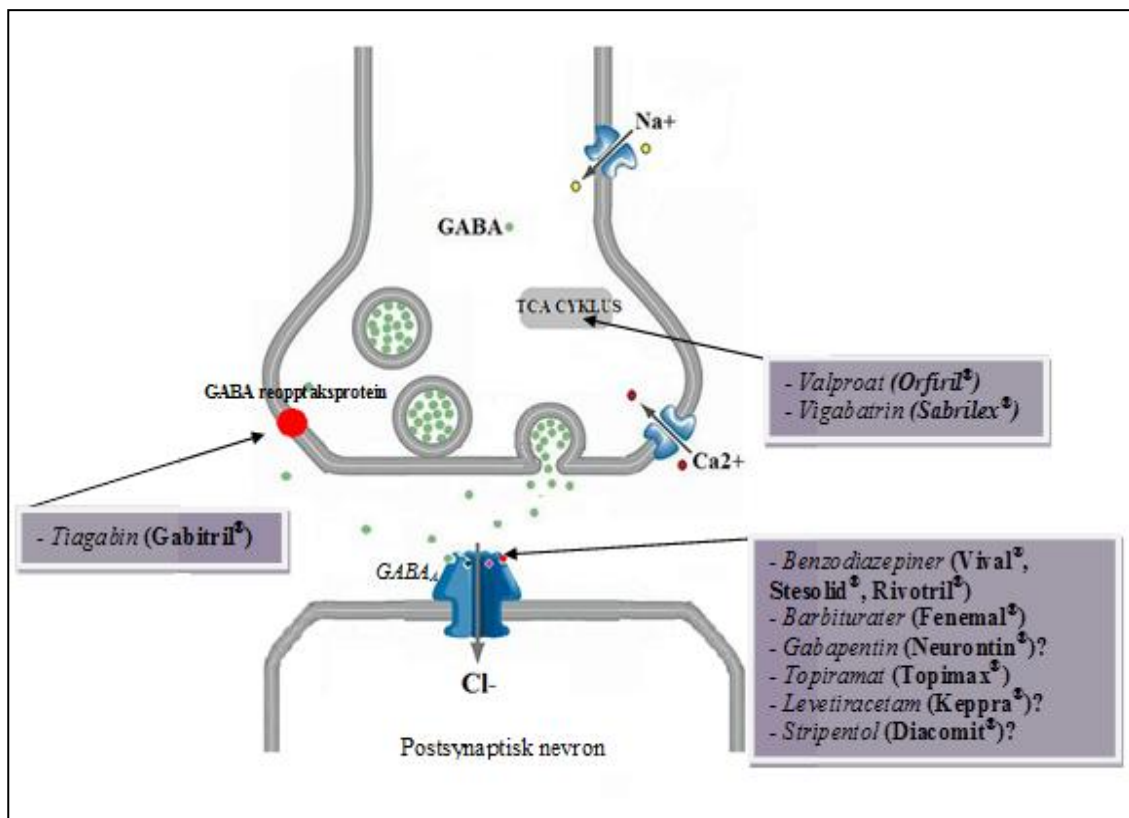
- Modulering av  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  og  $\text{K}^+$  kanaler (Figur 1b)

Hemming av spenningsstyrte  $\text{Na}^+$  og  $\text{Ca}^{2+}$ -kanaler fører til henholdsvis mindre grad av depolarisering av aksonet under aksjonspotensialene og mindre innstrømming av  $\text{Ca}^{2+}$ -ioner i nerveterminalen. På den måten hemmes frigjøringen av den eksitatoriske transmitteren, glutamat [23]. Modulering av  $\text{Na}^+$  kanalene har vist å ha god effekt i epilepsi. Fenytoin, lamotrigin, karbamazepin og okskarbazepin modulerer kun de kanalene som fyrer mest og som er involvert i epileptisk aktivitet. Undersøkelser viser at effekten disse legemidlene har på partielle og generaliserte tonisk-kloniske anfallene skyldes denne effekten [20].

$\text{Ca}^{2+}$ -kanalene deles i de high voltage activated (HVA) og low voltage activated (LVA) familiene [24]. Zonisamid blokkerer LVA kanalene mens lamotrigin, gabapentin, pregabalin, okskarbazepin og topiramat blokkerer HVA kanalene [25].

Et nytt angrepspunkt for antiepileptika er åpning av  $\text{K}^+$ -kanaler. Retigabin er et nytt antiepileptikum som har fått markedsføringstillatelse i år og som antas å virke ved å åpne nøytrale  $\text{K}^+$ -kanaler. Utstrømming av  $\text{K}^+$ -ioner vil føre til hyperpolarisering av membranpotensialet og dermed senket eksitabilitet [26].





Figur 1 a og b. Figurene viser legemidler som virker på GABAerg og glutamaterg transmisjon. Et og samme legemiddel kan ha flere virkningsmekanismer.

## 1.6 Interaksjoner

Selv om de fleste pasientene med epilepsi får kontroll over anfallene sine ved bruk av monoterapi, er det fortsatt over 20 % av alle pasientene med epilepsi (50 % av pasientene på SSE) som bruker kombinasjon av flere antiepileptika [25]. I tillegg lider mange av disse pasientene av komorbide sykdommer, spesielt psykiatriske lidelser (1/3 av pasientene med epilepsi), og disse krever som oftest behandling med andre legemiddelgrupper i tillegg, som for eksempel antidepressiva og antipsykotika [27, 28]. De fleste antiepileptika metaboliseres av cytokrom P450 systemet, en samlebetegnelse på en gruppe enzymer som er viktig i biotransformasjon av legemidler i kroppen [29]. Enkelte antiepileptika skilles primært uforandret gjennom nyrene. Endringer i enten CYP aktivitet som følge av enten enzymhemming eller induksjon eller endringer i nyrefunksjon vil kunne føre til endrete farmakokinetiske parametre, blant annet i clearance som igjen vil føre til endret systemisk eksponering (AUC) (Tabell 2).

Antiepileptika deles i eldre og nyere antiepileptika. De nyere såkalte andregenerasjons antiepileptika er de som har kommet på markedet etter 1990 og har generelt en gunstigere farmakokinetisk profil [30]. Av de eldre antiepileptika er karbamazepin, fenytoin og fenobarbital de typiske enzym induserende legemidlene [31]. Resultatet av enzyminduksjon av cytokrom P450 enzymer og UGT isoenzymene i lever og i andre vev er økt clearance og dermed lavere serumkonsentrasjon (men også økt mengde av aktive metabolitter) av legemidler som blir metabolisert av disse enzymene. Av de nyere antiepileptika er eslikarbazepin-acetat og okskarbazepin indusere av CYP enzymer. Topiramat ser også ut til å indusere CYP3A4 i høye doser (over 200 mg per døgn) [32, 33]. På den andre siden vil enzymhemming føre til høyere serumkonsentrasjoner. Valproat er en typisk enzymhemmer og hemmer blant annet CYP2C9, CYP2C19 og UGT1A4 [34]. UGT1A4 er viktig i metabolismen av lamotrigin. Konsekvensen av hemming er betydelig redusert clearance og økt halveringstid av lamotrigin. Av de nyere antiepileptika har det vist seg at særlig felbamat og stiripentol, men også okskarbazepin og topiramat kan ha enzymhemmende effekt [33].

Tabell 2 Oversikt over egenskapene til de forskjellige antiepileptika [29, 33, 35, 36].

Eldre antiepileptika	Induser/hemmer	Halveringstid (t)	Enzymer involvert i metabolismen
Etosuximid <sup>1</sup>	Nøytral	40-60 (20-30) <sup>a</sup>	CYP 2B, 2E1, 3A4
Fenobarbital	Induser	73-139	CYP 2E1, 2C19
Fenytoin	Induser	22-40	CYP 2C9, 2C19
Karbamazepin	Induser	12-20 (5-12) <sup>a</sup>	CYP 1A2, 2C8, 3A4
Klobazam <sup>1</sup>	Nøytral	10-30 (17-56) <sup>2</sup>	CYP 3A4, 2C19
Klonazepam	Nøytral	17-56 (12-46) <sup>a</sup>	CYP 3A4
Primidon <sup>1</sup>	Induser	3-22	CYP 2E1, 2C9? 2C19?
Valproat	Hemmer	13-15 (6-12) <sup>a</sup>	CYP 2A6, 2C9, 2C19, 2B6, UGT 1A3, 2B7
Nyere antiepileptika	Induser/hemmer	Halveringstid (t)	Enzymer involvert i metabolismen
Eslikarbazepin-acetat	Induser	10-20	Esteraser, UGT-er
Felbamaf	Hemmer	14-22 (10-20) <sup>a</sup>	CYP 3A4, 2E1
Gabapentin	Nøytral	5-7	Renal eliminasjon
Lacosamid	Nøytral	13	CYP 2C19, renal eliminasjon
Lamotrigin	Nøytral	15-30 (8-20) <sup>a</sup> (30-90) <sup>b</sup>	UGT 1A4, 2B7
Levetiracetam	Nøytral	6-8 (5-8) <sup>a</sup>	Type B esterase, renal eliminasjon
Okskarbazepin	Induser/hemmer	8-15 (7-12) <sup>a</sup>	Arylketon reduktase, UGT-er
Pregabalin	Nøytral	6-7 (5-7) <sup>a</sup>	Renal eliminasjon
Retigabin	Nøytral	6-10	UGT, N-acetylering
Rufinamid	Induser/hemmer	6-10	CYP 1A2, 2C19, 3A4
Stiripentol	Hemmer	5-13	Hydrolyse, ikke CYP-avhengig
Topiramat	Svak hemmer	20-30 (10-15) <sup>a</sup>	CYP-avhengig
Tiagabin <sup>1</sup>	Nøytral	7-9 (2-3) <sup>a</sup>	CYP 3A4
Vigabatrin	Nøytral	5-8	Renal eliminasjon
Zonisamid	Nøytral	50-70 (25-35) <sup>a</sup>	CYP3A4

<sup>1</sup> Ikke markedsført i Norge <sup>2</sup> Metabolitt (N-desmetylklobazam) <sup>a</sup> Komedikasjon med induser, <sup>b</sup> Komedikasjon med hemmer

## 1.7 Terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM)

Terapeutisk legemiddelmonitorering er et viktig hjelpemiddel i behandlingen av epilepsi og har vært brukt i Norge i over 40 år (Tabell 3). TDM er måling av legemiddelkonsentrasjoner i kroppsvæsker for å individualisere behandlingen etter pasientens respons og tolerabilitet [35-37]. Man regner med at legemiddelkonsentrasjonene i kroppsvæskene vil reflektere legemiddelkonsentrasjon på virkestedet, som i dette tilfellet er hjernen. Det finnes ofte etablerte referanseområder for serumkonsentrasjoner for de ulike legemidlene der tilstrekkelig respons oppnås uten alvorlige bivirkninger. Samme dose gitt til forskjellige personer i en populasjon kan gi en variasjon på 10 ganger, og opptil 50-100 ganger i serumkonsentrasjon hvis man inkluderer farmakogenetisk variasjon [38]. Selv om man prøver å sikte til en bestemt serumkonsentrasjon er det viktig å huske at pasientene ikke er like og kan ha svært forskjellige optimale serumkonsentrasjoner av samme legemiddel. Derfor er det et viktig poeng at man ikke ”behandler” serumkonsentrasjonene, men pasientene ut fra deres respons på behandlingen og definerer et terapeutisk område som er unikt for pasienten ved å bruke individuelle terapikonsentrasjoner hvor pasienten fungerer som sin egen kontroll over tid. Jevnlige kontroller av plasmakonsentrasjonen av antiepileptika er viktig, ikke bare ved polyterapi, men også ved monoterapi. Mange antiepileptika har et smalt terapeutisk område eller referanseområde, og disse må derfor monitoreres nøye for å sikre effekt uten alvorlige bivirkninger. Enkelte legemidler som fenytoin og stiripentol, har metningskinetikk, og små endringer i dose kan gi uforholdsmessig store forandringer i plasmakonsentrasjon [36].

Vanligvis måler man totalkonsentrasjon av legemidler i kroppsvæsker. Enkelte antiepileptika som valproat og fenytoin, har høyt plasmaproteinbinding. Kombinasjon av disse antiepileptika med andre legemidler med høy grad av binding til plasmaproteiner, vil kunne føre til en fortregning av legemidlene fra plasmaproteinene [39]. I tilfeller hvor det foreligger en slik interaksjon og ved visse sykdommer og graviditet, er monitorering av ubundet legemiddelkonsentrasjon indisert [40]. Monitorering kan også avdekke svikt i compliance hos pasientene. Mange pasienter kan få bivirkninger som gjør at de slutter med behandlingen, mange glemmer å ta legemidlene eller tar dem uregelmessig eller det kan være at de har misforstått behandlingsregimet [41].

Tabell 3: Når er TDM viktig?

<b>TDM er viktig:</b>
<b>Ved kombinasjonsbehandling med antiepileptika og/eller andre legemiddelgrupper</b>
<b>Hos barn, eldre og gravide</b>
<b>Ved dårlig anfallskontroll</b>
<b>Ved bruk av legemidler med smalt terapeutisk vindu (fenytoin)</b>
<b>For å avdekke non-compliance</b>
<b>For å avdekke bivirkninger</b>
<b>Optimalisere behandlingen for den enkelte pasient</b>

## 1.8 Terapisvikt

Mange av pasientene med epilepsi responderer vanligvis godt på behandlingen de får. Imidlertid oppnås det ikke anfallsfrihet hos en tredjedel av pasientene [9]. Refraktær epilepsi vil si utilstrekkelig kontroll over anfallene til tross for god behandling med to eller flere hensiktsmessig valgte og godt tolererte antiepileptika enten i monoterapi eller i kombinasjon [42, 43]. Ved SSE anses pasientene å være farmakoresistente hvis pasienten ikke får kontroll over anfallene etter å ha forsøkt tre periode med antiepileptika i monoterapi og en periode med kombinasjonsterapi, hvor hver periode varer i tre måneder [13].

Ukontrollert epilepsi er forbundet med mange psykososiale vansker. Mange av pasientene opplever epilepsi som invalidiserende i form av isolasjon fra både jobb og det sosiale. Dette i sin tur vil kunne medføre til andre psykiske problemer, deriblant depresjon. Man regner med at depresjon er den hyppigst forekommende komorbide tilstanden hos epilepsipasienter [44].

Årsaken til farmakoresistens er nokså ukjent. Man tenker at det er mange faktorer som bidrar til dette. Feildiagnostisering kan føre til feil behandling og dermed ingen effekt av legemidlene på anfallene. Det har vist seg at rundt 20-25 % av de pasientene som henvises til SSE for farmakoresistent epilepsi har enten ikke hatt epilepsi i det hele tatt eller at epilepsien er feilklassifisert [13]. U hensiktsmessig valgte legemidler kan gi svikt i behandlingen og i verste fall forverre anfallene [4]. Intracellulære mekanismer har også vist seg å være innblandet i terapi resistens. Svikt i distribusjon av legemiddel til virkestedet grunnet overekspresjon av blant annet effluks transportører (P-glykoproteiner), endret uttrykk eller funksjon av spenningsstyrte ionekanaler samt forekomst av antistoffer mot de forskjellige ionekanaler kan gi nedsatt effekt av antiepileptika [42, 43].

## 1.9 Kirurgi

Pasienter med legemiddelresistent epilepsi har i dag et bredt tilbud, der kirurgi er et av dem. Epilepsikirurgi kan deles inn i to hovedkategorier: resektive (fjerning av epileptogen sone) og ikke resektive (funksjonell). Temporale og ekstratemporale reseksjoner tilhører de resektive kirurgiske metodene mens corpus callosotomi og vagusnervestimulering tilhører den funksjonelle metodene [17]. Den vanligste og mest effektive form for kirurgi er temporallapp reseksjon [2]. Langtidseffekten av epilepsi kirurgi er varierende avhengig av i hvilken del av hjernen operasjonen utføres [17]. Formålet med kirurgiske inngrep hos epilepsipasienter er å fjerne kirurgisk epileptogen sone uten alvorlige nevrologiske konsekvenser i funksjoner som har med tale, bevegelse og andre viktige funksjoner å gjøre [3].

Pasienter som har fokal anfallsstart vil oftere være kandidater for kirurgi enn pasienter med primært generalisert epilepsi. Suksessraten av anfallsfrihet etter resektiv kirurgi er på mellom 60-70 % [13, 45]. I tillegg viser studier at mange pasienter opplever forbedringer i kognitive og psykososiale funksjoner som følge av kirurgi. Den kognitive forbedringen kan nok også skyldes seponeringen av antiepileptika som er kjent for å gi kognitive bivirkninger [4, 13]. Epilepsikirurgi kan ha konsekvenser etter inngrepet. Opptil 30 % av pasientene som gjennomgår temporallappreseksjoner har depresjoner det første året etter operasjonen, enten som forsterkning av tidligere depresjonstilstander eller som de novo-depresjoner (førstegangs depresjoner) [44].

I Norge utføres det nær 50 kirurgiske inngrep hos pasienter med epilepsi per år. Så langt i år har det blitt utført 12 kirurgiske operasjoner (muntlig konferert med Nevrokirurgisk Avdeling, OUS). Selv om kirurgiske inngrep kan utføres hos kun et meget beskjedent antall, kan betydningen av en operasjon for den enkelte være meget stor [2]. Nylig har dette vært i media hvor epilepsikirurgi omtales som meget vellykket og at flere burde fått tilbud om dette [46].

*”Jeg trodde aldri jeg skulle komme meg ut i jobb igjen. Og i hvert fall ikke en jobb hvor jeg får gjøre det jeg aller mest har lyst til”* – forteller en nylig operert pasient.

I forkant av kirurgi er det viktig med klinisk utredning av pasienten. Hensikten med dette er å lokalisere det epileptogene området. Dette gjøres vanligvis ved spesialiserte undersøkelser som omfatter blant annet MR og EEG [4]. Langtidsvideo EEG-registrering av anfall er nødvendig for å kunne bekrefte riktig diagnose samtidig som man prøver å anslå hvor i hjernen anfallene starter [47] (Bilde 1). Hvor lenge EEG registreringen varer, varierer fra

pasient til pasient men det er i gjennomsnitt vanlig å registrere i tre dager (mest på grunn av organisatoriske grunner på SSE). Nedtrappingene av antiepileptika er en vanlig metode for å øke den naturlige anfallsfrekvens [48, 49].



*Bilde 1: Bildet til venstre illustrerer typisk video-EEG registreringsrom. Bildet til høyre viser en pasient som får satt elektroder på hodet.*

### **1.9.1 Nedtrapping av antiepileptika før telemetri**

Formålet med nedtrapping av antiepileptika i forkant av telemetri er å aktivere epileptiform aktivitet slik at den naturlige anfallsfrekvensen øker og man får en vellykket registrering. Nedtrappingen foregår vanligvis etter individualisert plan ut ifra epilepsitype, anfallsfrekvens, antiepileptika osv. Nedtrappingen starter gjerne noen dager før og forsetter også under telemetrien. Generelt kan man si at gradvis reduksjon av antiepileptika er en effektiv måte å fremkalle anfall som i tillegg er forbundet med lite besvære for disse pasientene [48]. Andre metoder som søvndeprivering og lysstimulering har ikke vist å være så effektive i å fremkalle anfall under telemetri [50]. Rasjonalet bak nedtrappingen i forkant av telemetrien er å forkorte den totale registreringstiden. Dette i seg selv er kostnadsbesvarende for sykehuset hvor et liggedøgn koster opp mot 6000 kr pr dag pr pasient (muntlig konferert, SSE). I tillegg er dette også tidsbesparende for pasienten.

Antiepileptika er en gruppe legemidler som består av over 20 forskjellige substanser. De utviser ulike farmakokinetiske egenskaper hvor halveringstidene kan variere fra 5-140 timer (tabell 2) [36]. I tillegg er antiepileptika, som nevnt tidligere, utsatt for ulike farmakokinetiske interaksjoner. I praksis betyr dette at farmakokinetikk er viktig med tanke på nedtrappingen under kirurgiutredning. Praktisk sett vil dette si at hvis et legemiddel seponeres helt tar det ca. fem halveringstider før legemiddelet er ute av kroppen [39]. Ved gradvis reduksjon i løpet av noen dager er effekten lavere serumkonsentrasjoner for hver dag. Hvor langt nede man kommer med nedtrapping er avhengig av halveringstiden til legemiddelet. For legemidler med kort halveringstid vil serumkonsentrasjonene endre seg raskere enn for legemidler med lange halveringstider (benzodiazepiner og barbiturater). Da det ikke finnes noen helhetlige retningslinjer for hvordan nedtrappingen skal foregå bruker legene noen generelle retningslinjer baserte på tidligere kliniske erfaringer (muntlig konferert, SSE) (Ramme 2).

*Ramme 2: Generelle retningslinjer ved nedtrapping av antiepileptika i forbindelse med kirurgiutredning på SSE, basert på tidligere kliniske erfaringer.*

- Benzodiazepiner og barbiturater bør ikke reduseres kort tid før eller under telemetrien da dette lett kan fremkalle abstinensanfall (om mulig ikke nedtrappes i det hele tatt).
- Nedtrappingen av antiepileptika med lange halveringstider bør startes tidligere eller ikke trappes ned i det hele tatt.
- Ved polyterapi foretrekkes det nedtrapping av kun ett antiepileptikum
- To dager før telemetri skal man trappe ned til 75 % for så å trappe ned til 50 % dagen før telemetrien. Videre skal det redusere med 12,5 % per dag under telemetrien hvis pasienten ikke har anfall.
- Hos pasienter som har en økt risiko for kraftige GTK anfall eller status epilepticus og som bruker kombinasjonsbehandlinger bør man være forsiktig, eventuelt ikke redusere enkelte antiepileptika. Dette gjelder blant annet valproat og fenytoin.
- Etter avsluttet telemetri gir man fulldosering som før telemetrien.



## **2. Materiale og metode**

### **2.1 TDM og komedikasjon – en retrospektiv studie baser på TDM - data**

Denne retrospektive undersøkelsen ble utført ved avdeling for kompleks epilepsi, SSE, OUS, i perioden 2010-2011. Det ble samlet data fra pasienter som ble medisinert med de hyppigste brukte antiepileptika; topiramat, levetiracetam, lamotrigin og okskarbazepin. En liste over pasienter med navn og fødselsnummer, som hadde vært til EEG - undersøkelse i perioden 2009-2010, ble benyttet til å finne pasient rekvisisjoner for inneliggende eller polikliniske pasienter i lab systemets database, Uni Lab 700 versjon 3.5.9, under arkivdata. For hver enkel pasient ble det samlet inn opplysninger om fødselsår, kjønn, vekt, døgndose bruk av antiepileptika og data fra de nyeste målte serumkonsentrasjonene. Kun en måling per pasient ble samlet inn. Pasientdata ble notert og systematisert ved hjelp av Microsoft Excel (versjon 2007). Hver pasient ble anonymisert og tildelt et nummer.

#### **2.1.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier**

##### Inklusjonskriterier

- Både barn og voksne ble inkludert i undersøkelsen. Som barn regnes pasienter under 18 år, som voksne de mellom 18-67 år og som eldre regnes de over 67 år.
- Pasienten brukte minst en av de nyere antiepileptika topiramat, levetiracetam, lamotrigin eller okskarbazepin, enten i monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler
- Det forelå minst en serumkonsentrasjonsmåling og doseangivelse

##### Eksklusjonskriterier

- Pasienter med ufullstendige eller manglende data i forhold til bruk av antiepileptika, doser og serumkonsentrasjoner ble ekskludert.

### **2.1.2 Beregninger**

Etter innsamlingen av data ble serumkonsentrasjonsverdiene delt inn etter hvilke legemidler pasientene brukte (lamotrigin, topiramat, okskarbazepin eller levetiracetam) og om de brukte de respektive antiepileptika i monoterapi, i kombinasjon med interaksjonsnøytrale antiepileptika, i kombinasjon med enzymhemmende eller enzyminduserende antiepileptika (Tabell 2). Deretter ble det foretatt grafiske fremstillinger i Microsoft Excel av serumkonsentrasjonene i forhold til dose. Gjennomsnittlig C/D-ratio ble brukt til å sammenligne gruppene.

Det ble også beregnet clearance for hver enkel pasient for de legemidlene de brukte ut ifra de målte serumkonsentrasjonene. For mange av pasientene var det ikke rapportert vekt i rekvisisjonen og til dette ble det derfor brukt standardvekt på 70 kg for de voksne pasientene [38]. For barn ble det beregnet vekt ut i fra et gjennomsnitt fra de oppgitte vektene i den samme aldersgruppen.

### **2.1.3 Statistikk**

Det ble utført Students t-test for å beregne om det var signifikante forskjeller mellom pasienten som brukte hemmere eller indusere i forhold til dem stod på monoterapi eller i kombinasjon med interaksjonsnøytrale antiepileptika. Det ble brukt 2- utvalgs t-test ved hjelp av Minitab programmet (versjon 16.1.0).  $p < 0,05$  ble betraktet som statistisk signifikant. Dataene ble testet og var normalfordelte.

### **2.1.4 Etiske forbehold**

Denne studien var en del av et større prosjekt angående TDM og farmakokinetisk variasjon av antiepileptika som på forhånd godkjent av Regional etisk komité (REK). Før studien ble satt i gang ble en taushetserklæring signert (Vedlegg nr.1). Listen med tilhørende personnummer ble oppbevart innlåst hos prosjektansvarlig Svein I. Johannessen av pasientvern og kvalitetssikringshensyn.

## **2.2 Implementering av TDM v/kirurgiutredning – en åpen, prospektiv studie**

Studien ble utført ved avdeling for kompleks epilepsi, SSE, OUS, i perioden 2010-2011 og det ble inkludert 60 pasienter som var til kirurgiutredning. På forhånd fikk hver pasient muntlig og skriftlig informasjon vedrørende studien og måtte samtykke før de kunne inkluderes i studien (Vedlegg nr.2) Det var frivillig å delta i studien. Pasienten kunne når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke seg fra studien uten at det fikk konsekvenser for videre utredning.

Ved hjelp av pasientens personnummer ble pasientdata søkt opp og hentet fra laboratorie-systemets database Uni Lab 700, versjon 3.5.9, under arkivdata. Dataene som ble samlet inn bestod av pasientens kjønn, alder, døgndose antiepileptika samt serumkonsentrasjonsmålinger. Serumkonsentrasjonene ble vanligvis målt ved innkomst til SSE og ved første, andre og tredje telemetri dag når det var mulig. Det ble utarbeidet et datainnsamlingskjema (Vedlegg nr. 3) med informasjon angående epilepsiklassifikasjon, etiologi, anfallsfrekvens og anfallstype. Disse dataene ble hentet fra en pasientjournal og en EEG-database (Doculive versjon 6.3.5 og Nicolett 5.71).

Pasientenes opphold på SSE varierte noe. Vanligvis var pasientene inne i ni dager hvorav fire dager var forbehold til nedtrappingsfasen, tre dager var til telemetriregistrering og de resterende dagene var til overvåking av pasientene. Noen pasienter var til telemetriregistrering i kortere eller lenger periode (1-6 døgn). De som hadde variabelt antall dager med telemetri ble inkludert i samme grafisk fremstilling som de som hadde vært til telemetri i 3 dager. Grunnen til det er at man i denne studien kun undersøker total prosentvis reduksjon i forhold til utgangsverdi.

Dataene ble deretter anonymisert og hver pasient fikk tildelt et nummer for innsamling av data. De anonymiserte dataene ble dermed notert, systematisert og bearbeidet i et Microsoft Excel ark (versjon 2007). Det ble studert nedtrappingshastighet i dose og i prosent for hvert enkelt legemiddel, nedtrappingstempo for hver enkel pasient osv. I tillegg ble anfallstypene og antallet anfall før og under telemetrien undersøkt.

### **2.2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier:**

#### Inklusjonskriterier

- Pasientene skulle til telemetri i periode høst 2010- høst 2011
- Pasienten har fokal epilepsi (temporal eller ekstratemporal epilepsi)
- Pasienten opplever terapisvik (refraktær epilepsi) og/eller anfall som er uakseptable
- Voksne pasienter og begge kjønn (>18 år)
- Det måtte ha blitt foretatt serumkonsentrasjonsmålinger av pasienten før og under telemetri
- Det måtte være registrert minst et antiepileptikum for pasienten

#### Eksklusjonskriterier

- Barn og utviklingshemmede pasienter (av etiske og samtykkehensyn)
- Pasienter med ufullstendig eller manglende data i forhold til bruk av antiepileptika og døgndoser

### **2.2.2 Vellykket / ikke vellykket registrering**

I denne studien ble EEG registreringen definert som vellykket når det ikke trengtes flere EEG undersøkelser etter en helhetlig klinisk vurdering av pasienten.

### **2.2.3 Statistikk**

Det ble utført Students t-test for å beregne om det var signifikante forskjeller mellom gruppene som brukte hemmere eller indusere i forhold til dem stod på monoterapi eller i kombinasjon med interaksjonsnøytrale antiepileptika. To utvalgs t-test ble utført ved hjelp av Minitab programmet (versjon 16.1.0).  $p < 0,05$  ble betraktet som statistisk signifikant forskjell. I den grafiske fremstillingen av nedtrappingshastighetene ble det beregnet standardfeil (SEM), da hver pasient er en uavhengig variabel.

#### **2.2.4 Etiske forbehold**

Studien ble godkjent av det Pasientvernombud på grunn av tilgang til pasientsensitive opplysninger. (Oslo universitetssykehus) (Vedlegg nr. 4). All pasientinformasjon ble anonymisert og hver pasient fikk sitt eget nummer. Et skjema med navn og nummer ble oppbevart innelåst hos prosjektansvarlig (overlege Oliver Henning) av kvalitetssikrings- og anonymitetshensyn. Man kunne bruke dette til å gå tilbake og dobbeltsjekke pasientopplysningene hvis nødvendig. Før studien ble satt i gang ble en taushetserklæring signert. (Vedlegg 1)

### **2.3 Analyse av serumkonsentrasjonene**

Serumkonsentrasjonsprøver fra pasientene blir målt ved hjelp av immunologiske metoder og HPLC og utføres på Klinisk farmakologisk laboratorium, SSE. De immunologiske metodene inkluderte: Cobas Mira S, Roche (EMIT) - Syva (etosuksimid, fri fraksjon av fenytoin, karbamazepin, valproat), Dimension, Particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay (PETINA) - Dade Behring og Fluorescence polarization immunoassay (FPIA) - Abbott (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, valproat, topiramet). HPLC-analysene med UV-deteksjon, med følgende instrumenter: Dionex ultimate 3000 og Thermo separation spectra system AS3000 (klobazam, klonazepam, okskarbazepin (MHD), lamotrigin, gabapentin, felbamat, levetiracetam, zonisamid, pregabalin).

### 3. Resultater

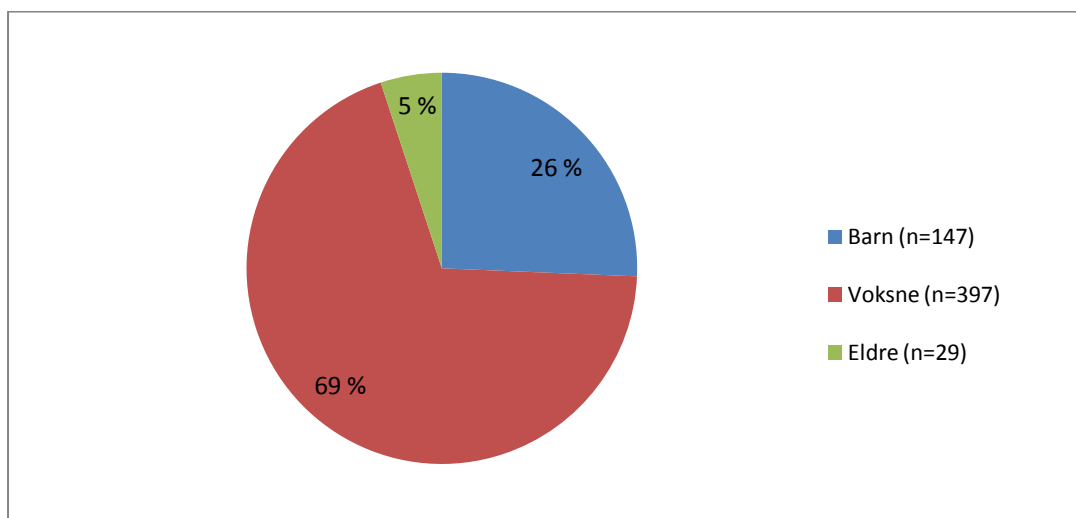
Da denne oppgaven består av to deler, hvor den første omhandler TDM og betydningen av komedikasjon og den andre omhandler TDM i forbindelse med nedtrapping før kirurgiutredning, presenteres også resultatene i denne rekkefølgen.

#### 3.1 TDM og komedikasjon

Denne resultatdelen starter med en presentasjon av variasjonen i serumkonsentrasjoner forhold til dose for de fire nyere antiepileptika (lamotrigin, okskarbazepin, topiramat og levetiracetam) med tanke på komedikasjon med andre antiepileptika og betydningen av interaksjoner.

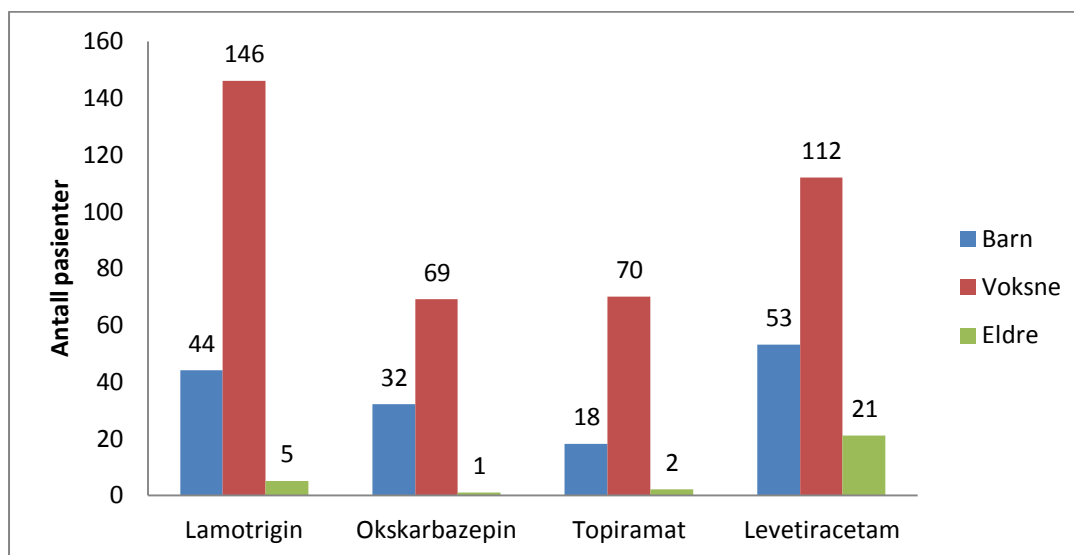
##### 3.1.1 Pasientkarakteristika

Farmakokinetisk variasjon i serumkonsentrasjoner i forhold til dose ved bruk av nyere antiepileptika (lamotrigin, okskarbazepin, topiramat og levetiracetam) og betydningen av komedikasjon ble studert. Det ble inkludert totalt 573 pasienter. Fordelingen er vist i figuren, og den viser at det er en overvekt av voksne pasienter inkludert, 69 % (Figur 2). Kjønnssfordelingen var 284 kvinner og 289 menn. Alderen på disse pasientene varierte fra 4-90 år og gjennomsnittsalderen var 35 år.



*Figur 2: Figuren viser pasientkarakteristika. Det ble totalt inkludert 573 pasienter i studien.*

Figur 3 viser forbruket av de ulike legemidlene i de forskjellige aldersgruppene. Totalt sett var det flest pasienter som brukte lamotrigin (34 %), etterfulgt av levetiracetam (32 %) pasienter, okskarbazepin (18 %) og topiramat (16 %). Det var flest voksne pasienter. Lamotrigin ble hyppigst brukt hos voksne pasienter mens levetiracetam ble hyppigst brukt hos både barn og eldre pasienter. Topiramat og okskarbazepin ble brukt i mindre grad i alle aldersgruppene.



Figur 3 Forbruk av lamotrigin, okskarbazepin, topiramat og levetiracetam hos henholdsvis barn, voksne eldre.

Det var store variasjoner i både doseringene og serumkonsentrasjonene til de respektive legemidlene (Tabell 4 og figur 4).

Tabell 4: Tabellen viser døgndose og serumkonsentrasjoner til pasientene som brukte lamotrigin, topiramat, okskarbazepin og levetiracetam

Antiepileptika	Gjennomsnittsdose (min - maks)	Serumkonsentrasjon (min - maks)	Referanseområder
Lamotrigin	333 mg/døgn (30-900 mg)	20,6 µmol/L (2,2 – 53,5)	10-60 µmol/L (10-35 barn)
Topiramat	299 mg/døgn (40-900 mg)	19,1 µmol/L (1,7-49,2)	15-60 µmol/L
Okskarbazepin	1393 mg/døgn (300-3000)	66,2 µmol/L (13-160)	50-140 µmol/L
Levetiracetam	1716 mg/døgn (250-4500)	78 µmol/L (10-232)	30-240 µmol/L

Referanseområdene er hentet fra [36]

### 3.1.2 Lamotrigin

Resultatene viser at dosejusterte serumkonsentrasjoner (C/D-ratio) for pasientene som brukte lamotrigin i monoterapi eller i kombinasjon med interaksjonsnøytrale antiepileptika var på 0,08 (0,02-0,4)  $\mu\text{mol/L/mg}$ . Pasientene som brukte enzymhemmende antiepileptika (valproat) i tillegg hadde en signifikant høyere C/D-ratio (150 % høyere) mens pasientene som brukte enzyminduserende antiepileptika (okskarbazepin, karbamazepin, eslikarbazepin-acetat, fenytoin og fenobarbital) i tillegg hadde signifikant lavere C/D-ratio (50 % lavere) ( $p < 0,05$ ) (Figur 4a).

Det var åtte pasienter (seks kvinner) som brukte lamotrigin doser over 800 mg daglig. To av disse pasientene brukte indusere i tillegg mens resten brukte lamotrigin i monoterapi eller i kombinasjon med interaksjonsnøytrale antiepileptika. Selv om det er dosert med så høye doser er det ingen av disse pasientene som ligger over referanseområdet.

Dataene viser at 17 % av pasientene hadde serumkonsentrasjon under referanseområdet. Av de pasientene som brukte hemmere i tillegg til lamotrigin var det kun en pasient som lå under referanseområdet mens av de som brukte indusere i tillegg var det 15 pasienter (44 %) som lå under referanseområdet. Av de som brukte lamotrigin alene eller i kombinasjon med interaksjonsnøytrale antiepileptika var det 25 (16 %) som lå under referanseområdet. Det var ett barn som hadde serumkonsentrasjon over referanseområdet. Ingen av de voksne pasientene hadde serumkonsentrasjoner over 60  $\mu\text{mol/L}$ .

### 3.1.3 Topiramat

For topiramat ble vist at enzyminduserende (karbamazepin, eslikarbazepin-acetat, okskarbazepin, fenobarbital og fenytoin) antiepileptika gav signifikant lavere gjennomsnittlig C/D-ratio (50 % lavere) i forhold til de pasienter som brukte topiramat alene eller i kombinasjon med interaksjonsnøytrale antiepileptika hvor gjennomsnittlig C/D-ratio var 0,1 (0,01-0,4)  $\mu\text{mol/L/mg}$ . ( $p < 0,05$ ). For disse pasientene ser det også ut til at det er lite søkning i serumkonsentrasjonene etter økende døgndose topiramat. Ved kombinasjon med enzymhemmere (valproat) var det en tendens til en lavere gjennomsnittlig C/D-ratio 0,07 (0,01-0,15)  $\mu\text{mol/L/mg}$ , men ikke signifikant (Figur 4b).



Det var 42 % av alle pasientene som brukte topiramat hadde en serumkonsentrasjon som lå under referanseområdet. Det var 54 % av de som brukte en induser i tillegg til topiramat hadde serumkonsentrasjoner under referanseområdet mens av dem som brukte topiramat som monoterapi eller i kombinasjon med interaksjonsnøytrale antiepileptika var det 34 % som hadde serumkonsentrasjoner under 15  $\mu\text{mol/L}$ . Av de pasientene som brukte valproat i tillegg hadde 42 % serumkonsentrasjoner under referanseområdet.

### **3.1.4 Okskarbazepin**

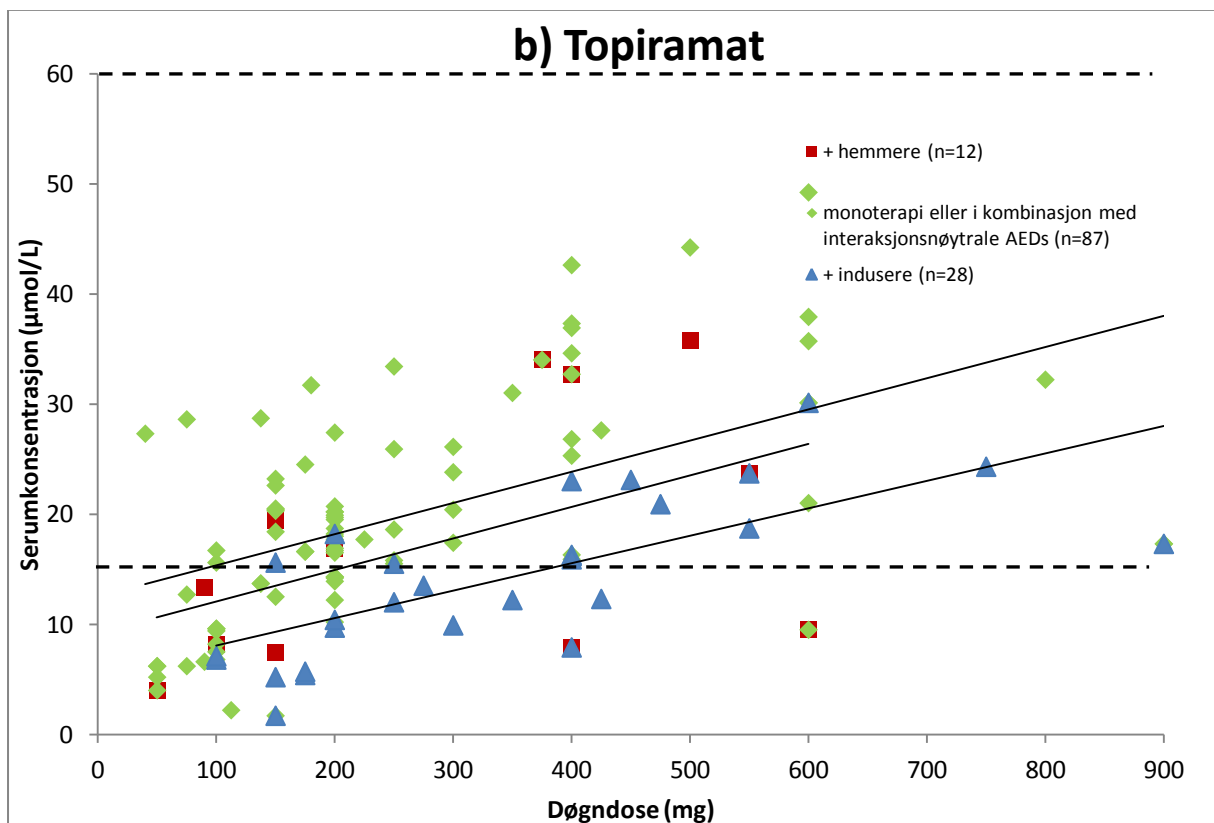
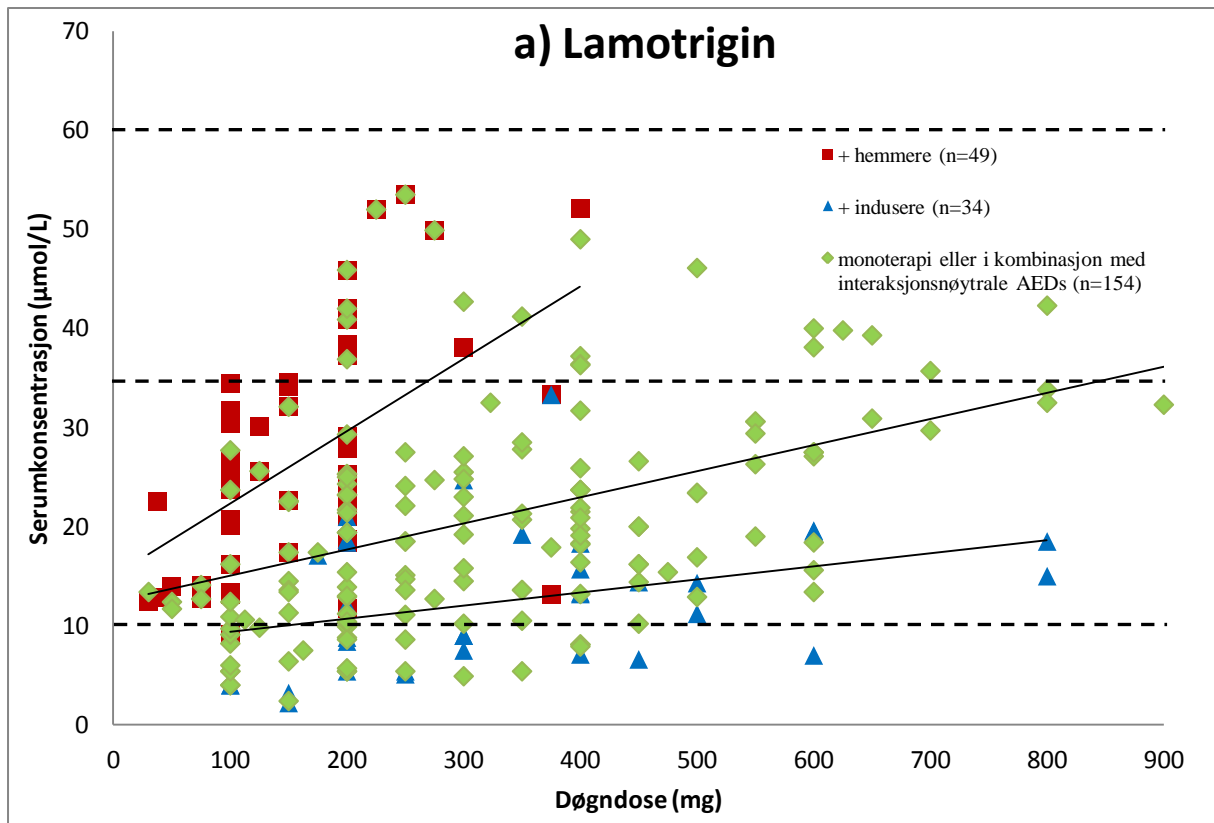
Pasientene som brukte okskarbazepin alene eller i kombinasjon med interaksjonsnøytrale antiepileptika hadde en gjennomsnittlig C/D-ratio var på 0,05 (0,02-0,11) Resultatene for okskarbazepin viser at det var en tendens til gjennomsnittlig lavere C/D-ratio (20 % lavere), men ikke signifikant hos dem som brukte indukere (karbamazepin, fenobarbital og fenytoin) i tillegg (Figur 4c). Det er metabolitten MHD som blir målt.

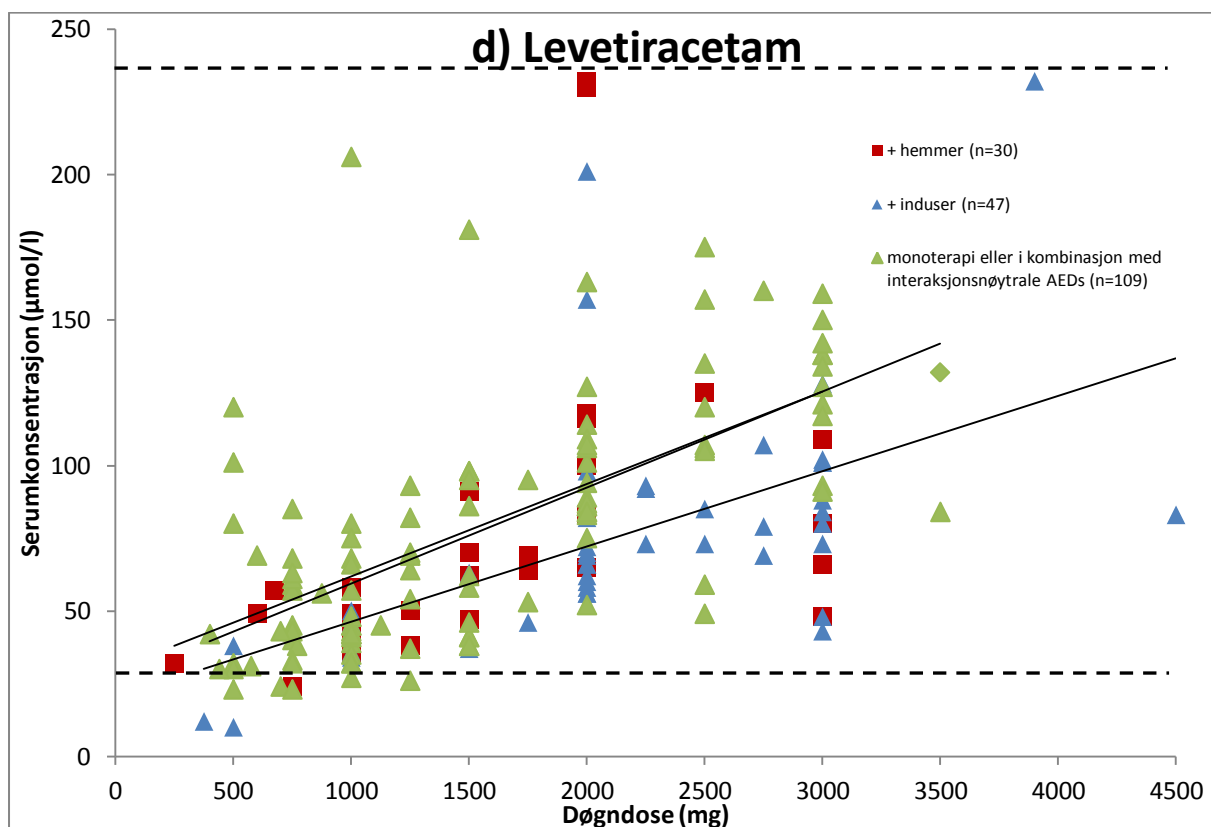
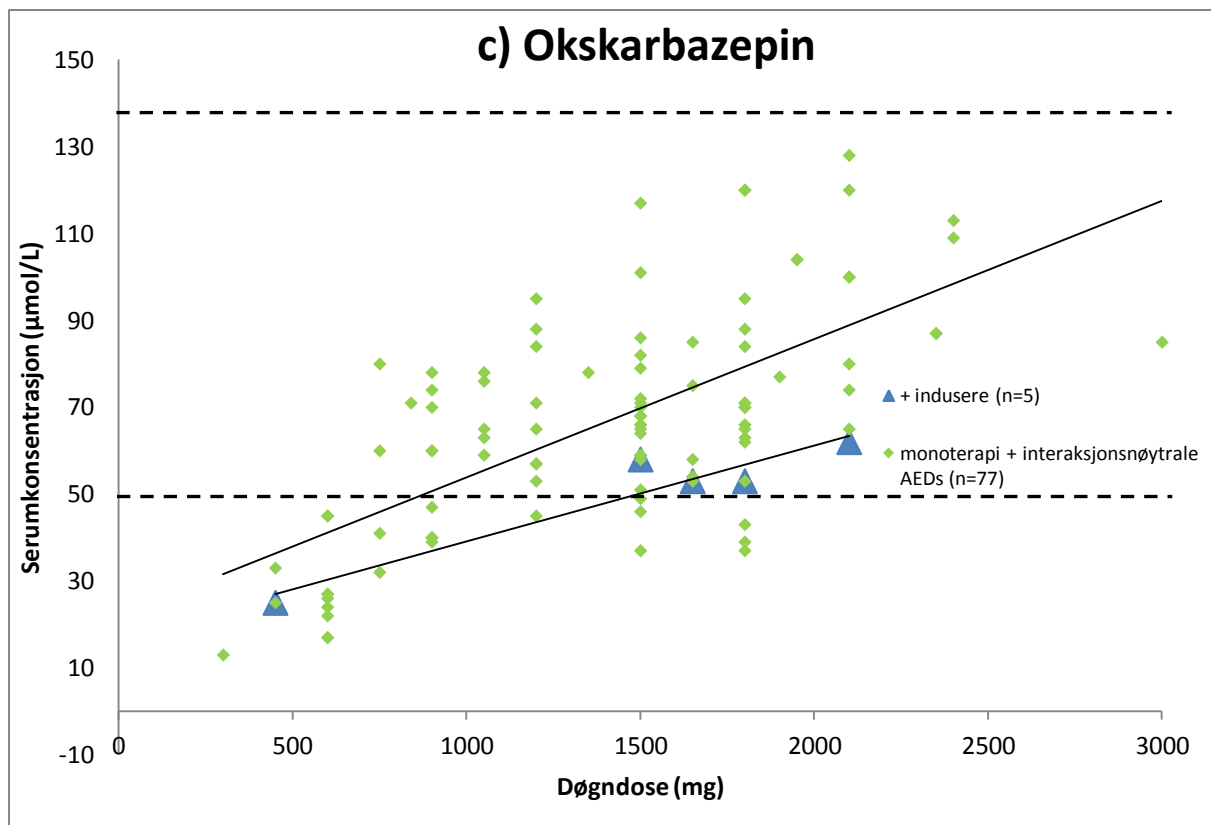
Kun en pasient som brukte induser i tillegg hadde en serumkonsentrasjon under referanseområdet mens det var 25 pasienter (25 %) som lå under referanseområdet hos dem i monoterapi/interaksjonsnøytrale antiepileptika. En pasient var over referanseområdet i monoterapi gruppen.

### **3.1.5 Levetiracetam**

For pasienter som brukte levetiracetam alene ble det vist en gjennomsnittlig C/D-ratio på 0,06 (0,02-0,24)  $\mu\text{mol/L}$ . Ved bruk av indukere (rufinamid, topiramat, okskarbazepin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) hadde pasientene signifikant lavere C/D-ratio (33 %). Pasientene som brukte valproat eller felbamat i tillegg til levetiracetam hadde gjennomsnittlig samme C/D-ratio som pasientene som brukte levetiracetam alene ( $p>0,05$ ) (Figur 4d).

Åtte pasienter hadde en serumkonsentrasjon nivå under referanseområdet fra de ulike gruppene. Ingen av pasientene hadde serumkonsentrasjoner over referanseområdet.





Figur 4 a, b, c og d: Figurene viser variasjon i serumkonsentrasjoner ( $\mu\text{mol/L}$ ) i forhold til dose for lamotrigin (n = 195), topiramat (n = 102), okskarbazepin (n=90) og levetiracetam (n=186). Referanseområdene er markert med stiplede linjer.

## **3.2 TDM ved nedtrapping i forbindelse med kirurgiutredning**

Denne resultat delen vil vise hvordan nedtrappingen av antiepileptika foregår i dag, i form av prosentvis reduksjon per dag før og under EEG-registrering for de forskjellige antiepileptika. Utfallet av registreringen, anfallsfrekvens og andre data vil også presenteres.

### **3.2.1 Pasientkarakteristika**

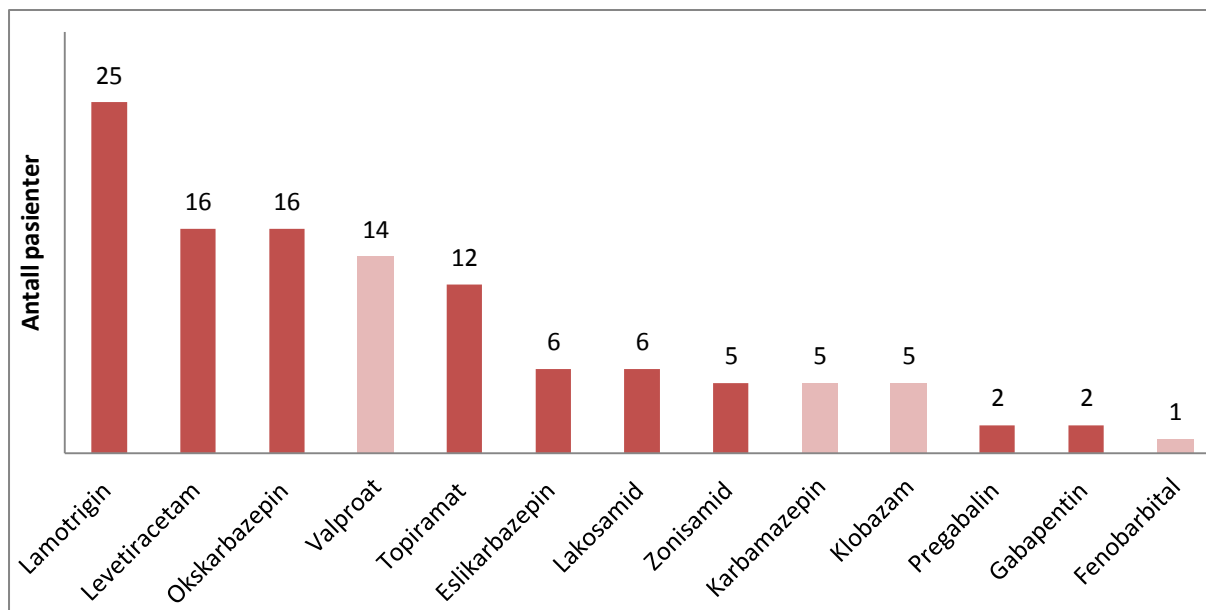
I denne prospektive studien ble det inkludert 60 voksne pasienter, alle med fokal epilepsi hvor samtlige var til prekirurgisk evaluering. Det var lik kjønnsfordeling med 31 menn og 29 kvinner. Gjennomsnittsalder for denne pasientgruppen var 33,6 år og varierte fra 18 – 64 år. Halvparten av pasienten var under 30 år. Epilepsidebut var hos de fleste før fylte 20 år og etiologien var uklar hos de fleste pasientene. Medisinsk anamnese av pasientene viser at de fleste pasientene var friske ellers (65 %). Det var 23 % av pasientene rapporterte om andre sykdommer i tillegg, som astma, cøliaki og diabetes. Få pasienter led av typiske komorbide sykdommer som Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), angst, cerebralparese (CP) eller depresjon (1 %). Det var flest pasienter som hadde komplekse og enkle partielle anfall. Flesteparten av pasientene hadde flere enn en anfallstype. Det var 24 pasienter som tidligere hadde opplevd generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK), 16 pasienter hadde opplevd status epilepticus episoder og 19 pasienter hadde opplevd serieanfall (Tabell 5).

Tabell 5 Tabellen viser pasientkarakteristika til de 60 pasientene inkludert i studien.

Karakteristika		n = 60
<b>Kjønn</b>	○ Menn	52 % (31)
	○ Kvinner	48 % (29)
<b>Alder</b>	○ Gjennomsnitt	33,6 år (18-64)
	○ 18-30 år	50 % (30)
<b>Epilepsidebut</b>	○ Gjennomsnitt	15,5 år (0,5-55)
	○ Før fylte 20 år	72 % (43)
<b>Etiologi</b>	○ Uklar	53 % (32)
	○ Trauma	10 % (6)
	○ Infeksjon	8 % (5)
	○ Annet (AVM, migrasjonsforstyrrelse, ischemi, HSC)	28 % (17)
<b>Anfallshistorikk</b>	○ Komplekse partielle anfall (KPA)	55 % (33)
	○ Enkle partielle anfall (EPA)	35 % (21)
	○ KPA→GTK	28 % (17)
	○ EPA → KPA	13 % (8)
	○ Generaliserte tonisk kloniske (GTK) anfall	12 % (7)
	○ Myoklonier	2 % (1)
	○ Uklassifiserte anfall	2 % (1)
	○ Toniske anfall	2 % (1)
	○ Statusepisoder	26 % (16)
	○ Serieanfall	32 % (19)
	○ Skader under anfall	32 % (19)

### 3.2.2 Forbruk av antiepileptika

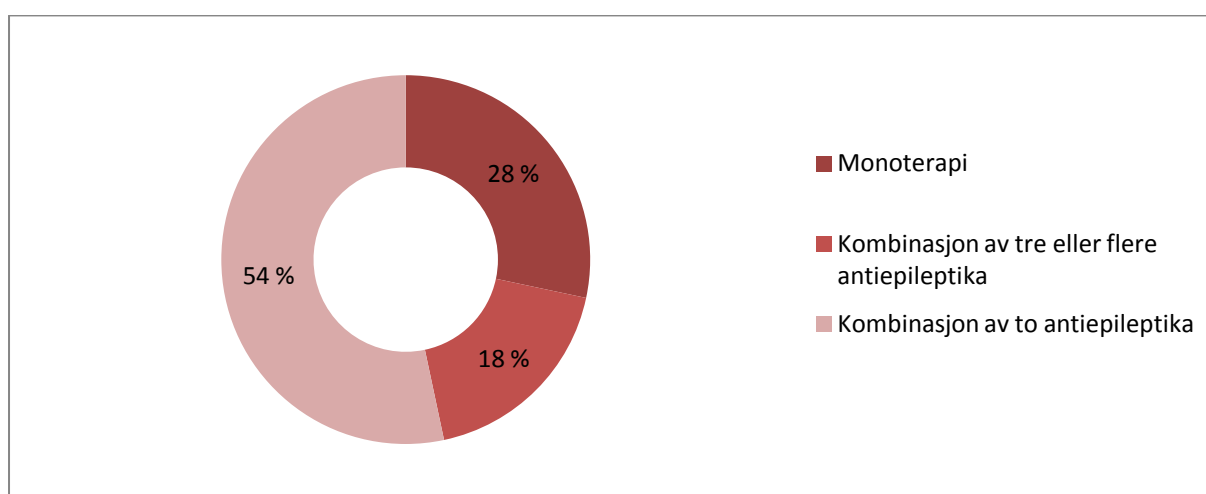
De mest brukte antiepileptika var lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, valproat og topiramat. De nyere og eldre antiepileptika ble brukt av henholdsvis 90 og 25 pasienter. Fire av de mest brukte antiepileptika (lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin og topiramat) tilhører de nyere antiepileptika. Valproat var det eneste antiepileptikum som ble brukt mest av de eldre antiepileptika (Figur 5).



Figur 5 Figuren viser antall pasienter som brukte de forskjellige antiepileptika (n=60). De nyere antiepileptika er mørkere og de eldre er lysere rød.

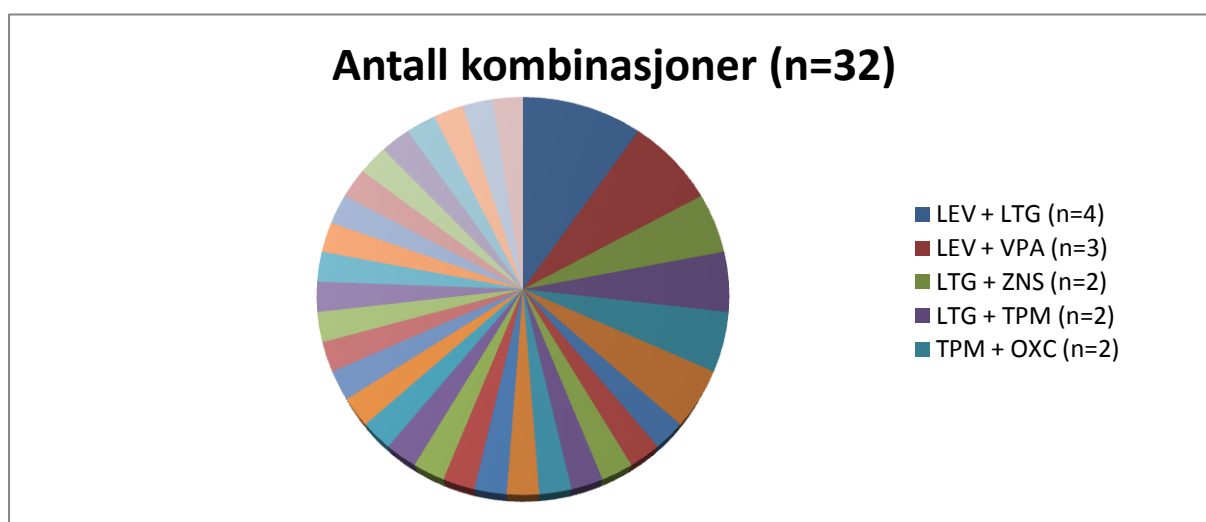
### 3.2.3 Mono og polyterapi

I gjennomsnitt brukte disse pasientene 1,9 antiepileptika (1-4). Det var 17 pasienter som stod på monoterapi, 32 pasienter brukte to antiepileptika i kombinasjon mens 11 pasienter brukte tre eller flere antiepileptika i kombinasjon (Figur 6). Det var kun en pasient som brukte fire antiepileptika i kombinasjon. Okskarbazepin og lamotrigin var de mest brukte antiepileptika hos pasienter som stod på monoterapi, hos henholdsvis 7 og 4 pasienter.



Figur 6: Figuren viser forekomsten av monoterapi og kombinasjonsbehandling.

I denne pasientgruppen var det hele 32 forskjellige kombinasjoner mellom antiepileptika. Det var 23 forskjellige kombinasjoner med to antiepileptika og ni forskjellige kombinasjoner med tre eller flere antiepileptika (Figur 7). Ingen av kombinasjonene ble brukt av mer en fire pasienter. Lamotrigin og levetiracetam ble brukt mest i disse kombinasjonene. De andre kombinasjonene ble brukt kun av en pasient og blir ikke presentert her.

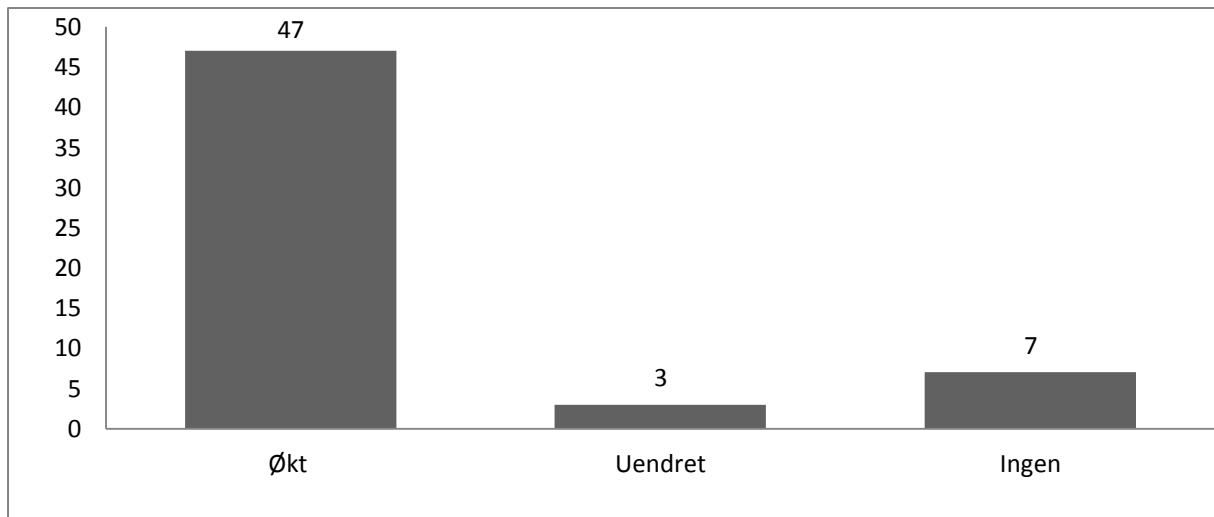


*Figur 7 Figuren viser de forskjellige kombinasjonene som forekom i denne pasientgruppen. De hyppigst forekommende kombinasjonene er vist til høyre. Lev = levetiracetam, LTG = lamotrigin, VPA = valproat, ZNS = zonisamid, TPM = topiramat, OXC = okskarbazepin*

### 3.2.4 Anfallssituasjon

#### 3.2.4.1 Interiktal aktivitet

Interiktal aktivitet var økt hos 47 pasienter, uendret hos tre pasienter mens sju pasienter hadde ingen interiktal aktivitet. For tre pasienter var det ikke rapportert informasjon om interiktal aktivitet (Figur 8).



Figur 8: Figuren viser interiktal aktivitet hos 57 pasienter.

### 3.2.4.2 Anfallskarakteristika og antall anfall under telemetrien

Det var 45 pasienter (75 %) som fikk minst ett av de samme type anfall som ble rapportert på forhånd. Det var fem pasienter som fikk andre typer anfall under oppholdet hvorav tre pasienter fikk uspesifikke eller psykogene ikke epileptiske anfall (PNES). Antall pasienter som ikke fikk noe anfall, enten under hele oppholdet eller bare under telemetrien, var 10 (17 %).

Generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK) ble registrert hos 14 pasienter (23 %). Seks av disse brukte valproat. Tre av pasientene som fikk GTK gikk over til å få status epilepticus og trengte dermed øyeblikkelighjelpemedisin. To av disse pasientene opplevde status epilepticus for første gang. Samtlige ble behandlet lokalt på SSE. To av pasientene fikk midazolam (Epistatus®) mens den tredje fikk diazepam (Stesolid®) som anfallskuperende behandling. Det ble ikke rapportert om noen skader under disse anfallene.

I gjennomsnitt for alle pasientene ble det før telemetrien rapportert en anfallsfrekvens på gjennomsnittlig 0,4 (0,03 - 3) anfall per dag. Under telemetrien økte anfallsfrekvensen til 0,97 (0 - 8) anfall/dag den første dagen, videre til 1,3 (0 - 10) anfall/dag den andre dagen og til slutt til 1,5 (0 - 10) anfall/dag den tredje dagen. Etter avsluttet telemetri, hvor man de fleste pasientene gikk over til normal dosering igjen, ble anfallsfrekvensen redusert til 1 (0 - 8) anfall/dag.



### 3.2.5 Nedtrappingen av antiepileptika

Denne pasientgruppen brukte 13 forskjellige antiepileptika. Hos 21 av 43 pasienter som brukte polyterapi var det en uttalt interaksjonsrisiko basert på oversikten i tabell 2, i forhold til kombinasjon med enzymindusere og enzymhemmere. Døgndosene pasientene brukte var veldig forskjellige. I forbindelse med telemetrien ble de fleste antiepileptika trappet ned. Det var store variasjoner i hvor mye de ble trappet ned daglig men i gjennomsnitt ble det foretatt en dosereduksjon på 12 % (5-20 %) per dag. Nedtrappingen ble foretatt hos de fleste pasientene (Tabell 6). Hos enkelte pasienter ble ikke alle antiepileptika trappet ned (som fenobarbital og klobazam). Hos disse pasientene ble andre antiepileptika som pasientene brukte trappet ned i stedet.

*Tabell 6 Tabellen viser bruk av antiepileptika ved innkomst, gjennomsnittsdose med spredning til de ulike legemidlene.*

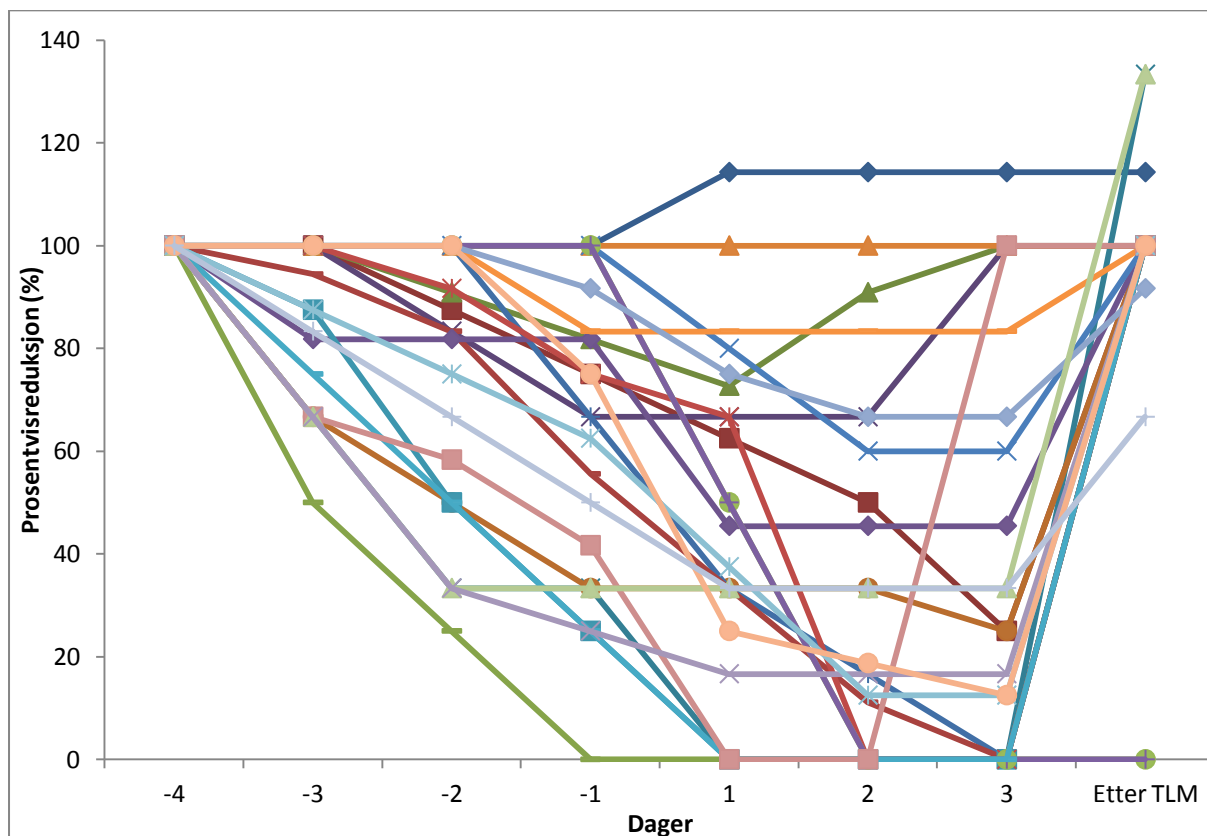
Antiepileptika	Gjennomsnittsdose	Daglig nedtrapping ( $r^2$ )	Nedtrapping hos antall pasienter
Eslikarbazepin-acetat	1000 mg (800-1200)	-20,3 % (0,93)	5/5
Fenobarbital	150 mg (150 mg)	-	Ingen
Gabapentin	2100 mg (1800-2400)	-15,2 % (0,89)	2/2
Karbamazepin	920 mg (600-1200)	-7,7 % (0,44)	5/5
Klobazam	25 mg (20-30)	-5,1 % (0,84)	3/5
Lakosamid	325 mg (300-400)	-12,9 % (0,97)	6/6
Lamotrigin <sup>1</sup>	340 mg (35-600)	-12,8 % (0,96)	23/25
Levetiracetam	2300 mg (250-4000)	-13,5 % (0,98)	16/16
Okскарbazepin	1500 mg (900-2100)	-10,8 % (0,93)	16/16
Pregabalin	450 mg (450)	-9,5 % (0,62)	2/2
Topiramat	430 mg (25-800)	-12,0 % (0,99)	11/12
Valproat	1220 mg (750-2100)	-14,2 % (0,96)	14/14
Zonisamid	320 mg (100-500)	-16,2 % (0,99)	5/5

<sup>1</sup> En pasient fikk doseøkning under telemetriutredningen

Nedtrappingen var svært individualisert for hver enkel pasient. For å illustrere den individuelle nedtrappingen vil det presenteres nedtrappingsdata fra pasientene som sto på

lamotrigin som eksempel (Figur 9). Nedtrapping ble foretatt hos 23 pasienter, hos en pasient ble dosen holdt stabilt, mens hos en pasient ble døgndosen økt under telemetrien.

Totalt var det 21 pasienter som fikk dosejustering og 10 pasienter som fikk medikamentomlegging som følge av nedtrappingen og telemetriundersøkelsen, noe som tilsvarer 52 % av pasientene.



Figur 9 Figuren illustrerer de individuelle nedtrappingene hos pasientene som brukte lamotrigin. 23 av pasientene fikk redusert dosen før og under telemetrien, en pasient opprettholdt dosen konstant mens en pasient fikk doseøkning ved telemetrisk start.

### 3.2.6 Nedtrappingshastighet

Gjennomsnittlig nedtrappingshastighet er presentert for hvert enkelt antiepileptikum uavhengig om de respektive legemidlene ble brukt i monoterapi eller i kombinasjon med andre antiepileptika. Figurene blir presentert ut ifra deres farmakokinetiske egenskaper. De er delt etter kort, middels og lang halveringstid.

Dag -4 til dag -1 var dagene før telemetri registreringen ble satt i gang. Dag 1 til 3 var de dagene telemetriregistreringen foregikk. Etter endt telemetri var de fleste pasientene til overvåking i noen dager.

### ***3.2.6.1 Antiepileptika med kort halveringstid: ( $t_{1/2}$ 5-15 timer)***

#### **Lakosamid**

Lakosamid ble brukt av seks pasienter og ble i gjennomsnitt trappet ned med 13 % per dag, og nedtrappingen fortsatte under hele telemetrien. Dagen før telemetrien var lakosamid trappet ned til til 56 % av utgangsdoseringen. På det meste ble det trappet ned til 21 % av utgangsdosen. Etter telemetrien fikk fem av pasientene full dose igjen mens en pasient seponerte lakosamid.

#### **Levetiracetam**

Levetiracetam ble brukt av 16 pasienter. Den ble i gjennomsnitt trappet ned med 14 % hver dag. Dagen før telemetrien var levetiracetam trappet ned til 56 % av utgangsdoseringen og nedtrappingen fortsatte til dag 3 i telemetrien. På det meste ble levetiracetam redusert til 25 % av utgangsdoseringen. Etter telemetrien trappet 13 pasienter levetiracetam opp til utgangsdose, en pasient fikk medikamentomlegging mens to andre pasienter fikk doseendring.

#### **Okskarbazepin**

Okskarbazepin ble brukt av 16 pasienter og var det legemiddelet som ble brukt mest i monoterapi. Den ble trappet ned i gjennomsnitt med 11 % hver dag. Før telemetrien var okskarbazepin trappet ned til 70 %. På det meste ble okskarbazepin trappet ned til 39 %. Etter telemetrien fikk 12 pasienter samme dose som i utgangspunktet mens fire pasienter fikk enten økt eller redusert døgndosen.

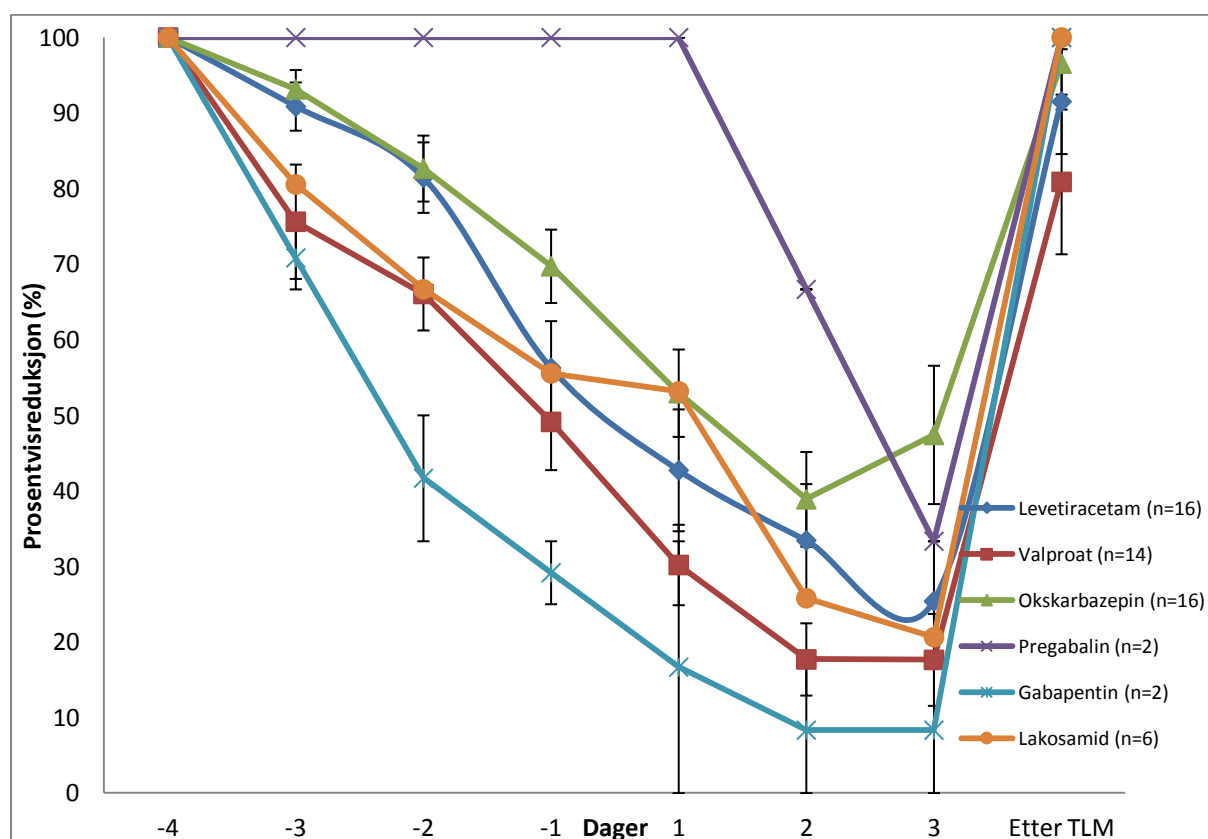
#### **Pregabalin og gabapentin**

Pregabalin ble brukt av to pasienter og gabapentin ble brukt av to pasienter. De ble i gjennomsnitt trappet ned med henholdsvis 9,5 % og 15 %. Dagen før telemetrien ble

pregabalin holdt stabilt mens gabapentin ble trappet ned til 29 % av utgangsdosen. Reduksjonen av pregabalin ble foretatt dag en i telemetrien som på det meste ble redusert til 33 %. Gabapentin ble trappet ned mer drastisk på det meste til 8 % av utgangsverdien. Etter telemetrien ble begge to trappet opp til utgangsdosering hos pasientene.

## Valproat

Valproat ble brukt av 14 pasienter og ble i gjennomsnitt trappet ned med 14 % daglig. Før telemetrien startet var valproat trappet ned til 49 % og nedtrappingen fortsatte under hele telemetrien. På det meste ble valproat redusert til 17 %. Etter telemetrien ble åtte pasienter trappet til utgangsdosen igjen mens seks pasienter fikk endret dosen, enten økt eller redusert valproat.



Figur 10: Figuren viser prosentvis reduksjon før og under telemetrien for levetiracetam, lakosamid, valproat, okskarbazepin, pregabalin og gabapentin. Avvik er angitt som SEM.

### **3.2.6.2 Antiepileptika med middelslang halveringstid ( $t_{1/2}$ 15-40 timer)**

#### **Eslikarbazepin-acetat**

Eslikarbazepin-acetat, som ble brukt av seks pasienter, ble trappet ned med 20 % hver dag og ned til 53 % dagen før telemetrien. Nedtrappingen fortsatte til eslikarbazepin acetat ble seponert hos samtlige pasienter dag to og tre under telemetrien. Etter telemetrien økte fire pasienter dosen i forhold til utgangspunktet. En pasient fikk redusert dosen mens en annen fikk medikamentomlegging.

#### **Karbamazepin**

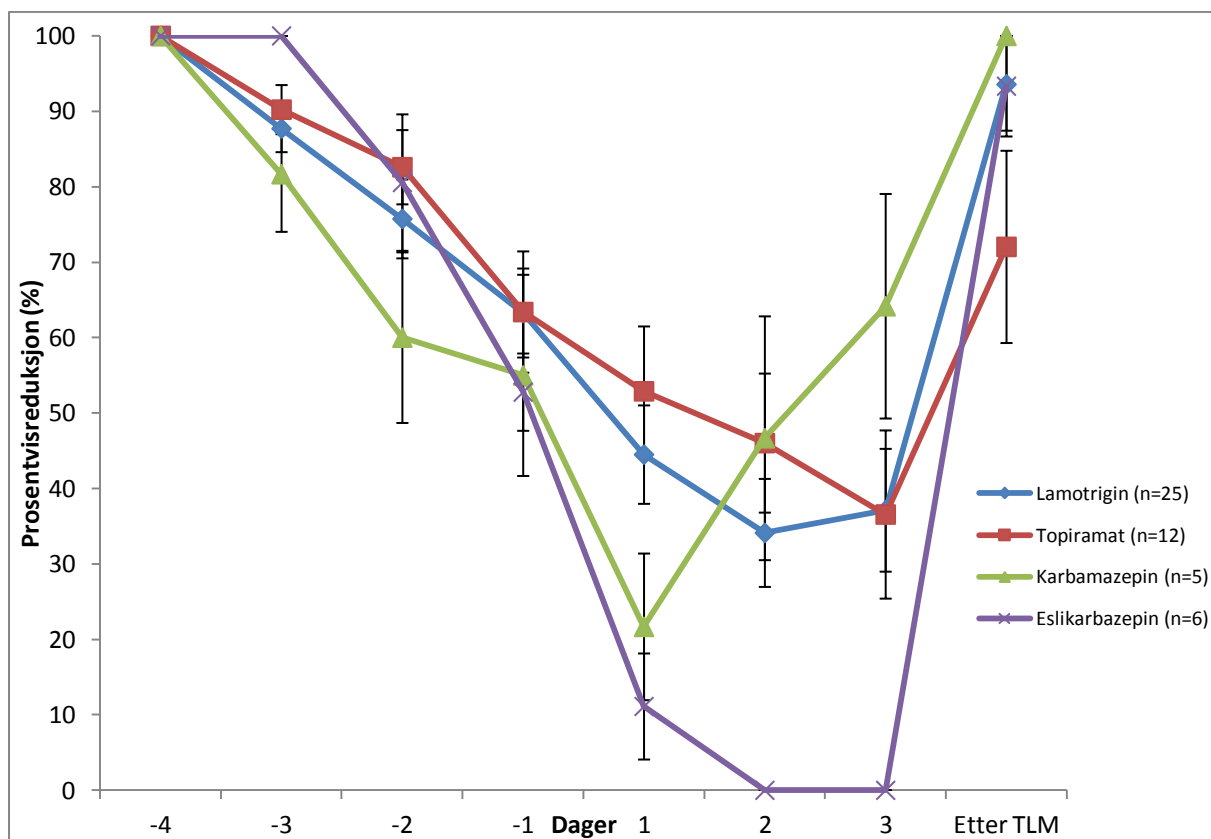
Karbamazepin ble brukt av fem pasienter og ble trappet ned i gjennomsnitt med 8 % hver dag. Dagen før telemetrien startet var karbamazepin trappet ned til 55 %. På det meste ble karbamazepin trappet ned til 22 % av utgangsdoseringen. Etter telemetrien gikk fire pasienter tilbake til utgangsdosering mens en pasient seponerte karbamazepin.

#### **Lamotrigin**

Lamotrigin ble brukt av 25 pasienter og ble trappet ned hos 23 pasienter. Gjennomsnittlig dose reduksjon pr. dag var 13 %. Dagen før telemetrien ble startet var lamotrigin trappet ned til 63 %. På det meste ble lamotrigin trappet ned til av 34 % utgangsdoseringen. Etter telemetrien fikk 18 pasienter samme dose som i utgangspunktet, tre fikk økt dosen, to fikk redusert dosen mens hos to pasienter ble det foretatt medikamentomlegging.

#### **Topiramat**

Det var 12 pasienter som brukte topiramat og det var 11 pasienter som fikk dosereduksjon. Den ble trappet ned i gjennomsnitt med 12 % daglig. Før telemetrien var topiramat trappet ned til 63 %. Topiramat ble på det meste trappet ned til 37 %. Etter telemetrien fikk sju pasienter samme dose som i utgangspunktet mens to pasienter fikk redusert dosen. Medikamentomlegging forekom hos tre pasienter.



Figur 11: Figuren viser prosentvis reduksjon før og under telemetrien for lamotrigin, topiramat, karbamazepin og eslikarbazepin-acetat. Avvik er angitt som SEM.

### 3.2.6.3 Antiepileptika med lang halveringstid ( $t_{1/2} > 40$ timer)

#### Fenobarbital

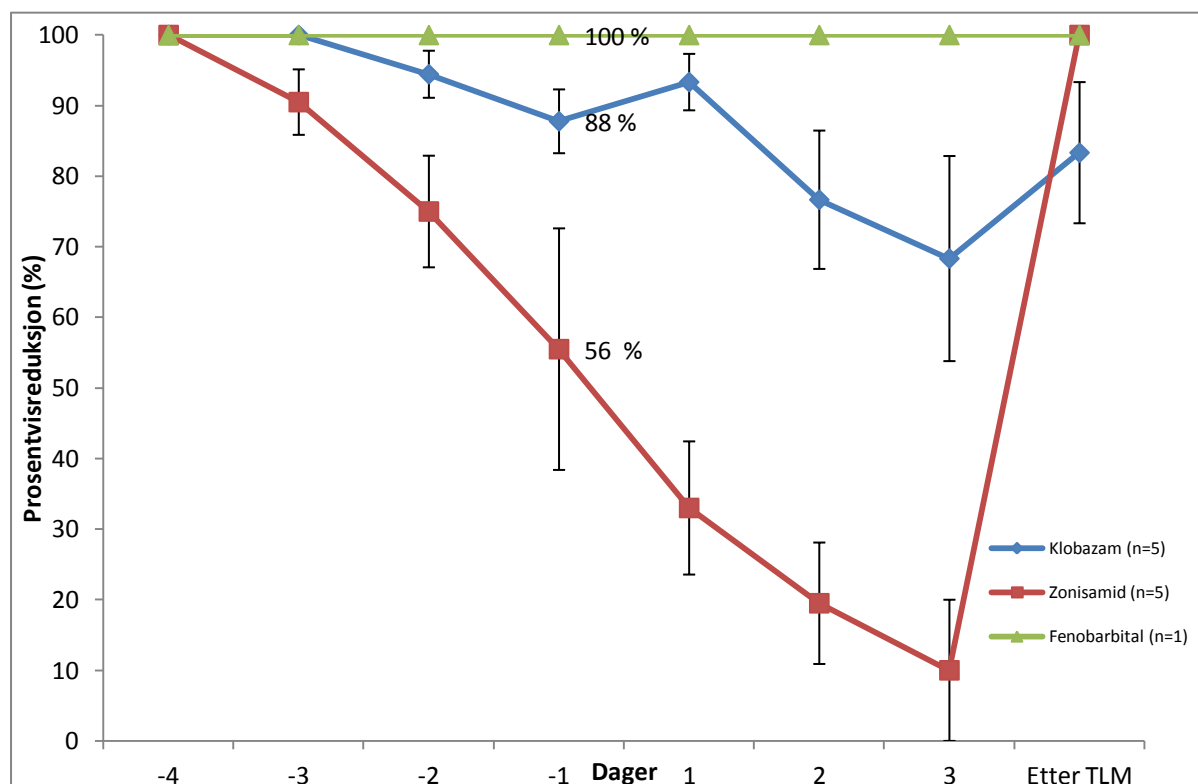
Fenobarbital ble brukt av kun en pasient og dosen ble ikke redusert under telemetrien.

#### Klobazam

Klobazam ble redusert hos tre av fem pasienter. Det ble trappet ned i gjennomsnitt med 5 % ned til 88 % av utgangsdosen dagen før telemetri start. På det meste var klobazam redusert til 68 % av utgangsdoseringen. Etter telemetrien ble klobazam trappet opp til normal dosering hos fire av pasienter mens hos den siste ble det gjort en dosejustering.

## Zonisamid

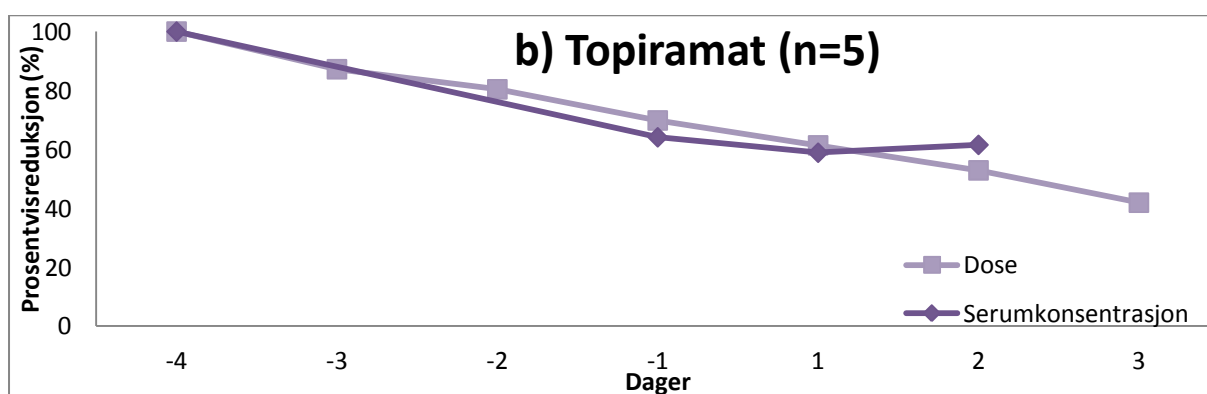
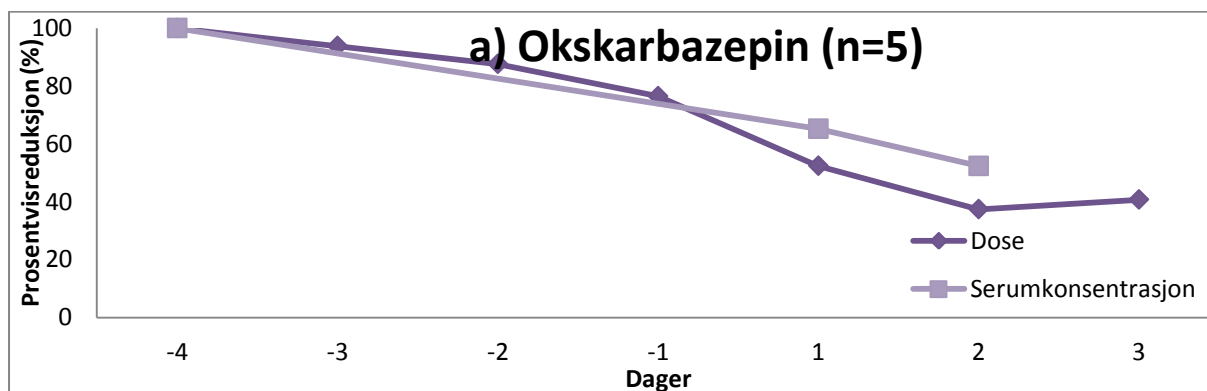
Zonisamid, som ble brukt av fem pasienter, ble trappet ned med 16 % og helt ned til 56 % dagen før telemetri start. Zonisamid ble videre trappet ned til 10 % av utgangsdoseringen ved dag 3 i telemetrien. Etter telemetrien fikk fire av pasientene full dose mens en pasient seponerte zonisamid.



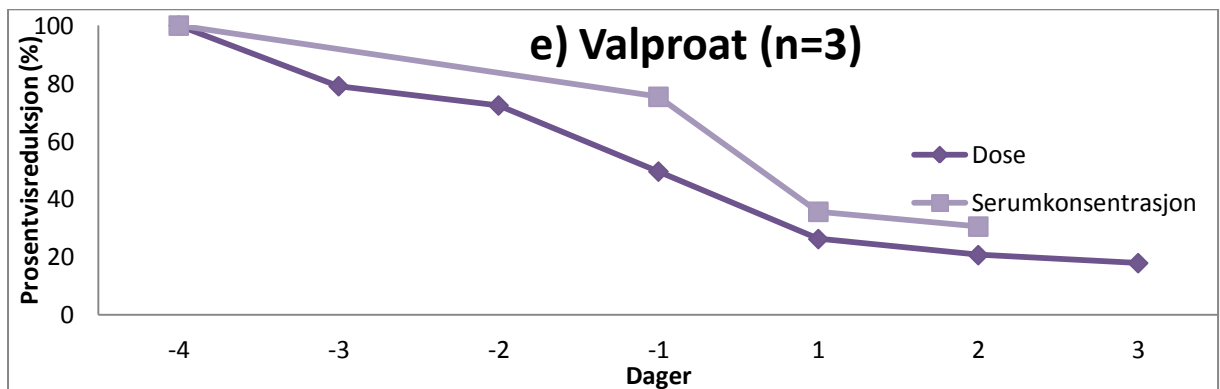
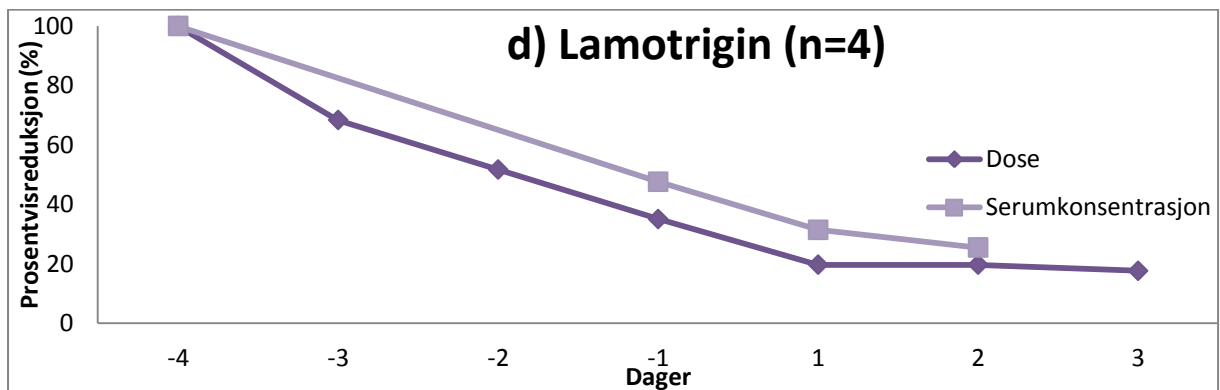
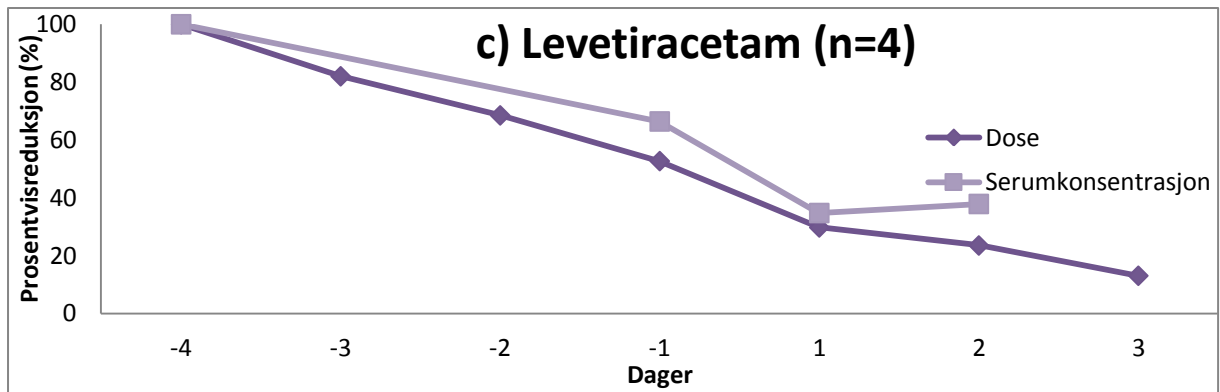
Figur 12: Figuren viser prosentvis reduksjon i dose før og under telemetrien for fenobarbital, klobazam og zonisamid. Avvik er angitt som SEM.

### 3.2.7 Serumkonsentrasjoner versus dose ved nedtrapping

Det er vanlig at det blir tatt serumkonsentrasjonsmålinger av de antiepileptika pasienter bruker ved innkomst. I denne studien ble det også tatt tre ekstra serumkonsentrasjonsmålinger. Figurene nedenfor illustrerer hvordan serumkonsentrasjonene endret seg som følge av dosereduksjon (Figur 13). Det forelå serumkonsentrasjonsmålinger for lamotrigin, levetiracetam, valproat, topiramat og okskarbazepin og disse vil bli presentert her. Det er kun de pasientene som hadde fullstendige prøvesvar som er vist. Figurene viser at det er god korrelasjon mellom nedtrapping av antiepileptika og serumkonsentrasjonene, som forventet. Det viser at dosereduksjonen er proporsjonal med reduksjonen i serumkonsentrasjonen i løpet av nedtrappingsperioden.



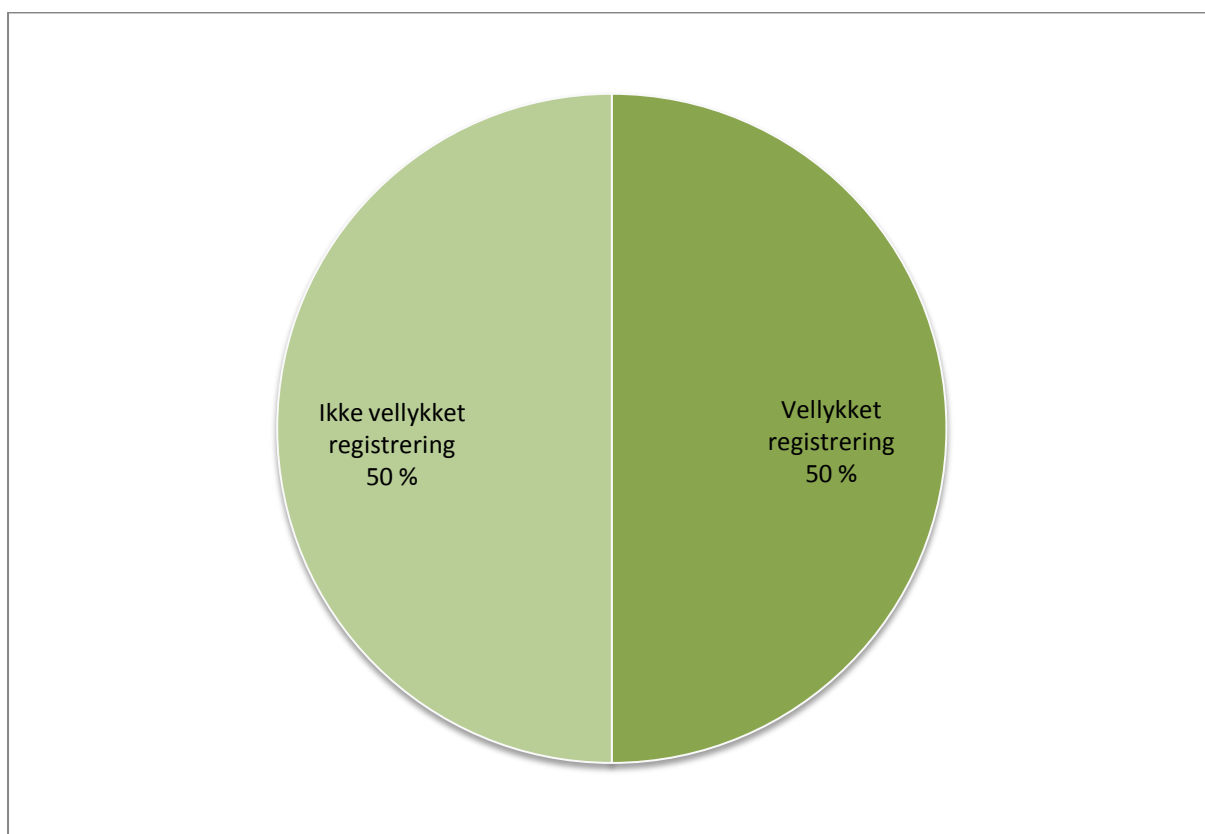




Figur 13 a, b, c, d og e: Figurene viser dosereduksjon og serumkonsentrasjonsendringer i prosent som følge av nedtrappingen hos pasientene som brukte okskarbazepin, topiramat, levetiracetam, lamotrigin og valproat. Samtlige av legemidlene tilhører gruppen antiepileptika med korte og middelslange halveringstider. n = antall pasienter.

### 3.2.8 Resultatet av telemetri registreringen

Telemetriregistreringen var vellykket hos 30 pasienter og utgjorde halvparten av pasientene (Figur 14). Resten av pasientene må til en ny registrering for videre utredning. Hvorvidt en pasient hadde vellykket registrering eller ikke bestemmes på bakgrunn av en helhetlig klinisk vurdering av pasienten ut ifra EEG – svarene og eventuelt andre undersøkelser.

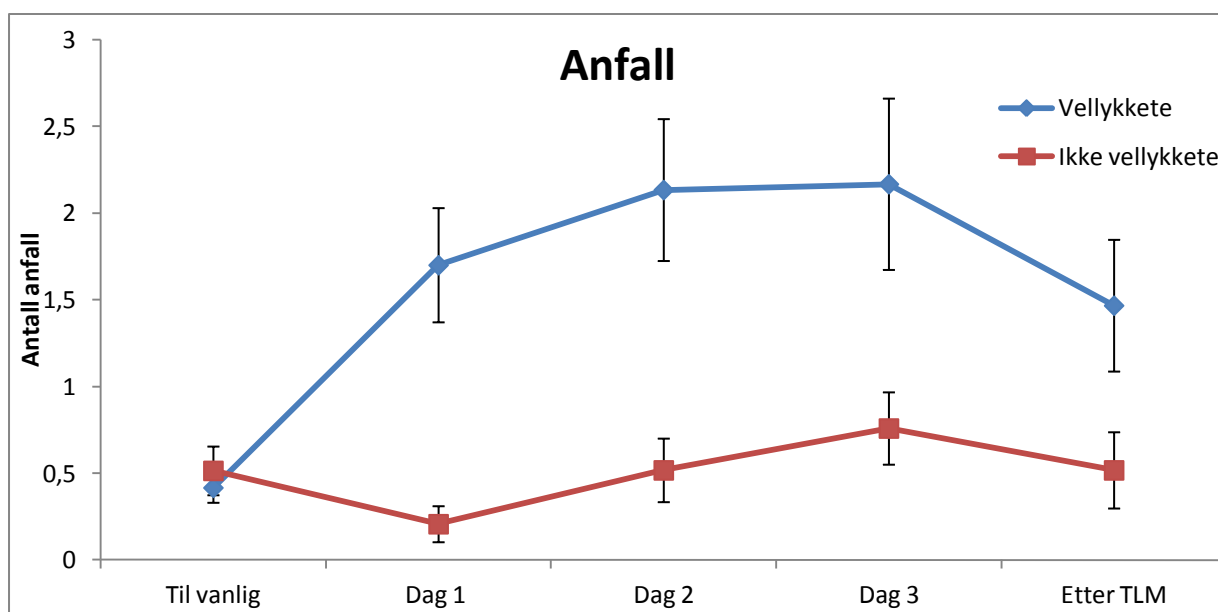


*Figur 14 Figuren viser antall pasienter som henholdsvis hadde en vellykket og ikke vellykket telemetri registrering.*

### 3.2.9 Forskjeller som kan forkare resultatene av nedtrappingen

#### 3.2.9.1 Antall anfall under telemetrien

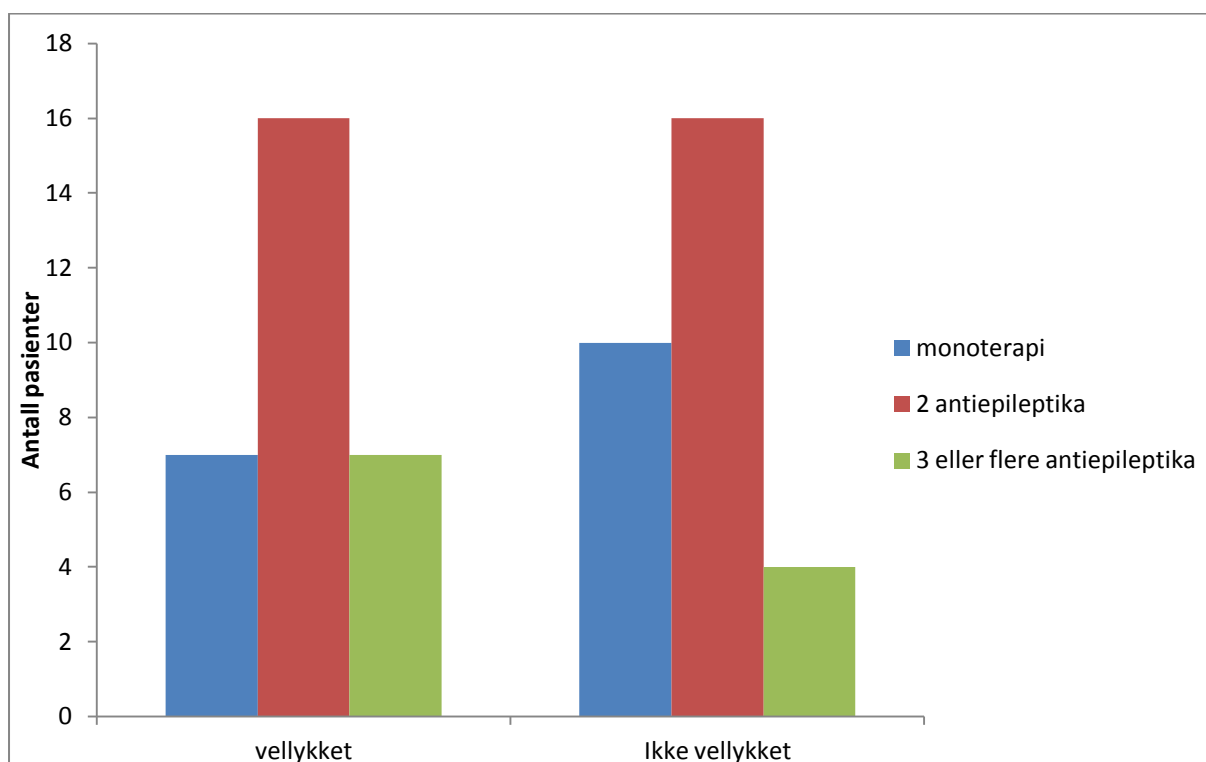
For å undersøke om antall anfall hadde noe å si om utfallet av telemetriregistreringen ble anfallsfrekvensen i de to gruppene undersøkt (Figur 15). Pasientene med vellykket registrering hadde en anfallsfrekvens på 0,4 anfall per dag til vanlig. Under telemetrien økte den til 1,7 anfall dag 1, videre til 2,2 anfall både dag 2 og dag 3 under telemetrien. Samlet under telemetrien hadde disse pasientene i gjennomsnitt 5,6 anfall totalt. Etter telemetrien gikk anfallsfrekvensen ned til 1,5 anfall sammenlagt for dagene under overvåking. Til sammenligning hadde de som hadde en mislykket registrering 0,5 anfall til vanlig, 0,2 anfall ved dag 1 av telemetrien, 0,5 anfall dag 2 og 0,8 anfall dag 3. Gjennomsnittlig samlet antall anfall etter telemetrien var 0,5 anfall i denne pasientgruppen. Statistisk test av resultatene viser at det er signifikante forskjeller i antall anfall i disse to gruppene ( $p < 0,05$ ).



Figur 15 Figuren viser antall anfall i gjennomsnitt til vanlig og under telemetri registreringen hos henholdsvis pasientene som hadde vellykket og ikke vellykket telemetri registrering. Avvik er angitt som SEM.

### 3.2.9.2 Mono og polyterapi

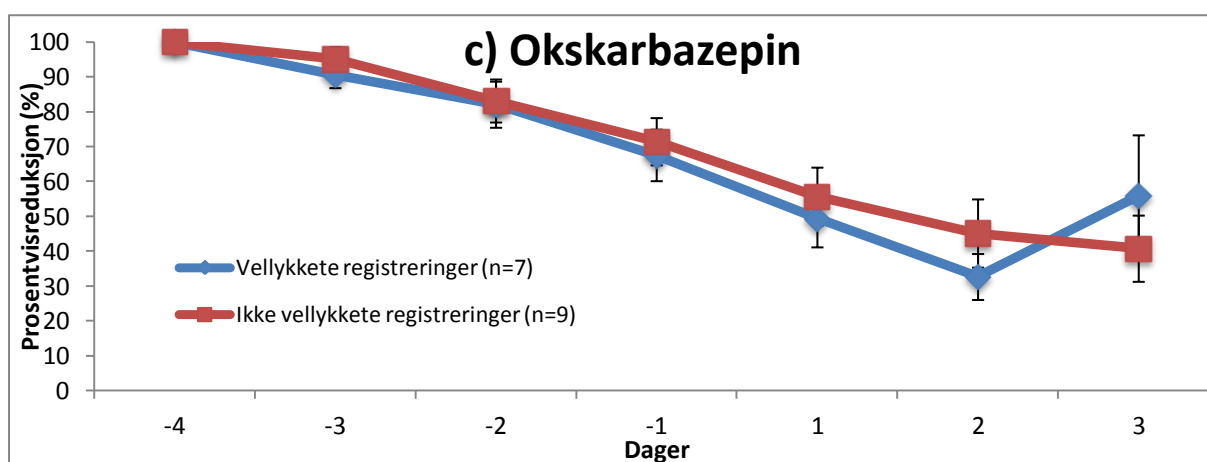
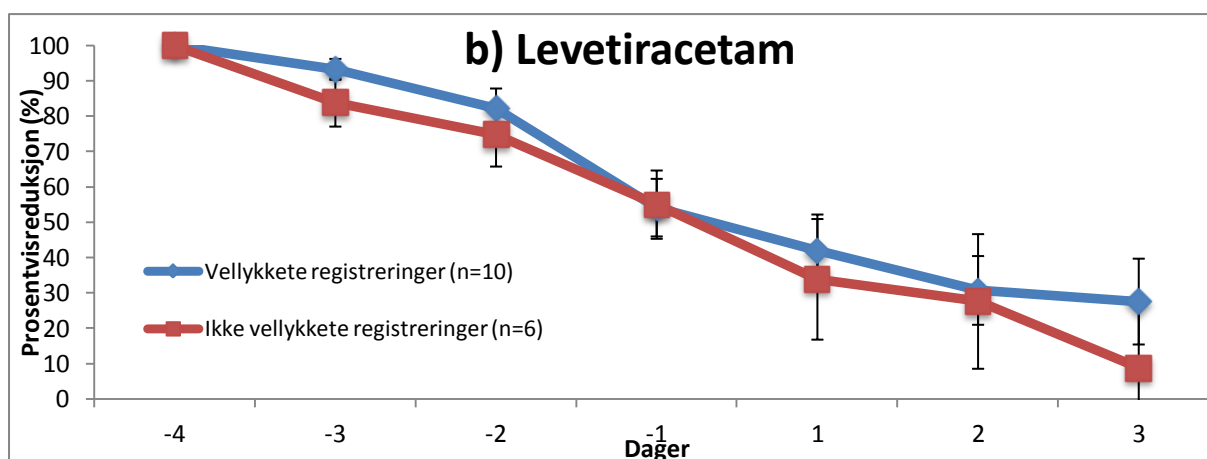
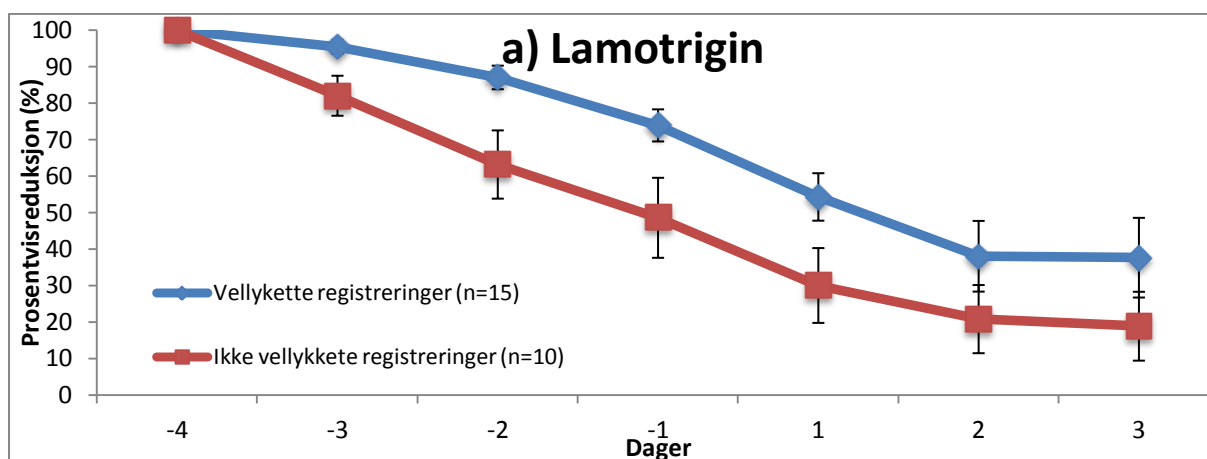
Forekomsten av monoterapi og kombinasjonsbehandling var nokså lik i den vellykkede gruppen i forhold til den ikke vellykkede gruppen (Figur 16). Hvilke antiepileptika som ble brukt i de to gruppene er nokså likt. Kombinasjonene av antiepileptika som forekom i de to gruppene var like variert i begge gruppene. Dette gjør det vanskelig å kunne sammenligne de to gruppene for å kunne si om noen spesielle kombinasjoner hadde noe å si for utfallet av registreringen.

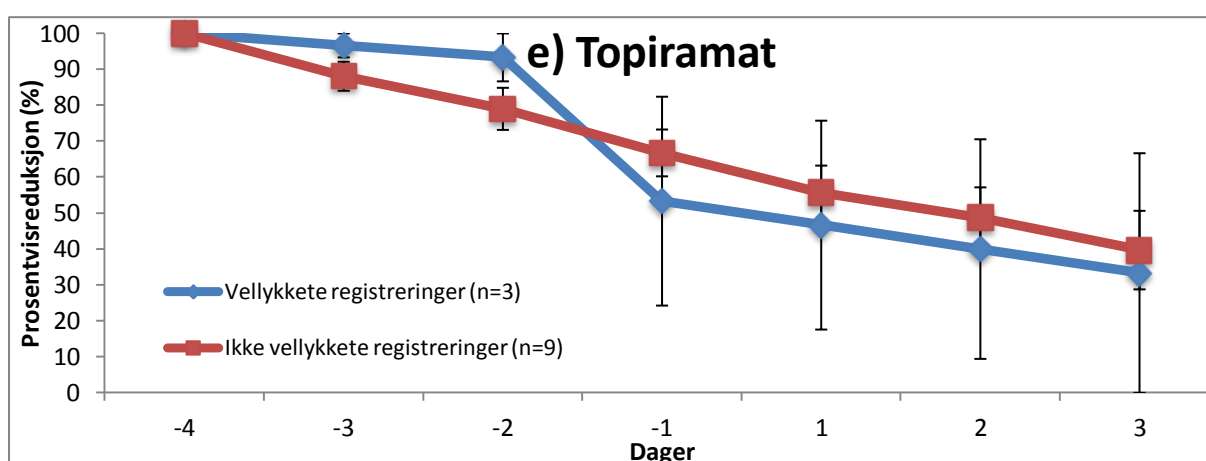
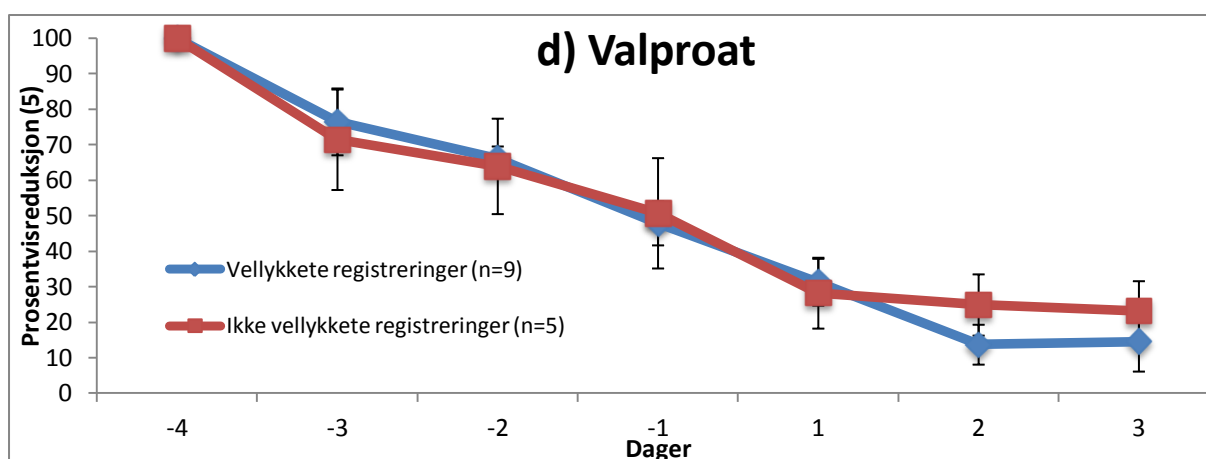


Figur 16 Figuren viser antall pasienter som brukte monoterapi eller kombinasjonsbehandling i henholdsvis vellykket og ikke vellykket gruppene.

### 3.2.9.3 Forskjell i nedtrappingshastighet på de fem mest brukte legemidler

Forskjellen i nedtrappingshastighet mellom pasientene som hadde vellykket registrering og dem som ikke hadde vellykket registrering ble studert for de fem mest brukte antiepileptika (Figur 17). Det var ingen uttalte forskjeller i omfang og hastighet av nedtrappingen ( $p > 0,05$ ).





Figur 17 a, b, c, d og e: Figurene viser gjennomsnittlig nedtrapping av de fem mest brukte antiepileptika (lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, valproat og topiramet) hos de som hadde vellykket telemetri registrering og dem som ikke hadde det. Avvik er angitt som SEM.  $n$  = antall pasienter.

### 3.2.10 Andre legemidler pasientene brukte

I følge tilgjengelige labdata var det en pasient som brukte oksazepam (Sobril<sup>®</sup>, 20 mg), et benzodiazepin, i tillegg til antiepileptika. På lik linje med andre antiepileptika som pasienten brukte ble også oksazepam gradvis redusert og dermed seponert en dag før og fram til etter telemetrien, hvor det ble økt til utgangsdosen på 20 mg.

Andre legemidler som ble brukt i tillegg til antiepileptika var blant annet cetirizin (Zyrtec<sup>®</sup>), levomepromazin (Nozinan<sup>®</sup>), metylfenidat (Ritalin<sup>®</sup>) og amitriptylin (Sarotex<sup>®</sup>). Dosen av disse ble ikke endret i forbindelse med utredningen.

## **4. Diskusjon**

### **4.1 TDM og komedikasjon**

Undersøkelsen viser resultatene fra de fire mest brukte nyere antiepileptika ved SSE, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin og topiramat [28]. Det var flest pasienter som brukte lamotrigin og levetiracetam. Dette er også vist i en tidligere studie ved SSE [28]. Både lamotrigin og levetiracetam brukes ved både partielle og generaliserte anfall enten i kombinasjon med andre antiepileptika eller i monoterapi. Det var flest pasienter som brukte levetiracetam og ble brukt hyppigst hos barn og eldre. Levetiracetam har vist å være effektiv i både partielle og generaliserte anfall og tolereres godt i alle aldersgrupper både som monoterapi eller i kombinasjon [51, 52].

#### **4.1.1 Variasjon i serumkonsentrasjons- og doseforhold**

##### **Lamotrigin**

Det er store variasjoner i serumkonsentrasjonene til lamotrigin. Lamotrigin er et legemiddel som er i stor grad utsatt for farmakokinetiske interaksjoner i kombinasjon med enzyminduserende eller hemmende legemidler [30]. Lamotrigin blir metabolisert i lever ved konjugering med glukuronsyre til farmakologiske inaktive metabolitter gjennom UGT1A4 og UGT2B7 (90 %) [41]. Legemidler som påvirker glukoronideringsreaksjonen vil kunne påvirke clearance av lamotrigin. Karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital og fenytoin induserer metabolismen av lamotrigin og senker serumkonsentrasjonene med 34-52 % mens valproat, som hemmer metabolismen av lamotrigin, fører til at clearance av lamotrigin blir redusert og serumkonsentrasjonen blir fordoblet [30]. Dette samsvarer godt med resultatene som ble funnet i denne undersøkelsen.

Åtte pasienter hadde høyere lamotrigin doser enn det som er vanlig døgndose. Ingen av disse pasientene hadde serumkonsentrasjoner over referanseområdet. Da det ikke kommer frem i journalene om de brukte noen andre legemidler kan det spekuleres på om at pasientene muligens bruker andre enzyminduserende legemidler i tillegg. P-piller er kjent for å indusere clearance av lamotrigin og dermed er det behov for høyere doser av lamotrigin [53]. Det bør nevnes at det var kun en pasient som var i fertil alder, resten av de seks kvinnene var i 50

årene og dermed lite trolig at de brukte p-piller. Polymorfisme i UGT1A4 og en induserende effekt røyking har, kan tenkes å forklare de lavere serumkonsentrasjonene i forhold til dose hos disse pasientene [29, 54].

Toksiske reaksjoner forekommer gradvis ved konsentrasjoner over 60 µmol/L [55]. I denne undersøkelsen var det ikke noen av pasientene som hadde høyere serumkonsentrasjoner enn 60 µmol/L. En studie utført på betydningen av alder på clearance av lamotrigin, enten når lamotrigin blir brukt i monoterapi eller i kombinasjon med induserende eller hemmende antiepileptika, viser at alder er av betydning for farmakokinetisk variasjon av lamotrigin (ca. 20 % lavere hos eldre enn hos yngre pasienter) [56].

### **Okskarbazepin**

Okskarbazepin er et legemiddel som blir metabolisert til 10-hydroksykarbazepin (monohydroksy derivatet, MHD) [41]. Ved monitorering av okskarbazepin er det metabolitten som blir målt. Dette fordi konsentrasjonen av okskarbazepin i plasma er lavere i forhold til MHD og at det er MHD som blir regnet for å være klinisk relevant [57]. Potensialet for interaksjoner for okskarbazepin er relativt lite (for eksempel i forhold til modersubstansen karbamazepin) men enzyminduserende antiepileptika som fenytoin, fenobarbital og karbamazepin kan redusere MHD konsentrasjonen med 15-29 % [30, 57]. Resultatene var ikke signifikante i denne undersøkelsen men det kan forklares ved at pasientgrunnlaget var for lite. Mulig forklaring bak lite pasienter i induser gruppen kan være at det er lite rasjonelt å kombinere okskarbazepin med enten eslikarbazepin-acetat eller karbamazepin da de har like virkningsmekanismer [25]. TDM bør fortsatt være berettiget ved kombinasjon av okskarbazepin med enzyminduserende legemidler eller ved endring i for eksempel nyrefunksjon og graviditet [41].

### **Topiramat**

Topiramat metaboliseres i liten grad ved administrasjon i monoterapi hvor ca. 70-80 % skilles uforandret i urinen. Selv om man ikke har funnet CYP isoenzymene som er ansvarlige for metabolismen av topiramat, er det tydelig at metabolismen kan bli indusert av blant annet karbamazepin og fenytoin [30]. I denne studien ble det vist at enzyminduserende antiepileptika ga i snitt lavere konsentrasjonsdose-forhold og dette er noe som også har det



blitt rapportert tidligere i andre studier [34]. For disse pasientene ser det også ut som at økende dose topiramat ikke resulterer i økte serumkonsentrasjoner. Det kan tenkes at det er stor kapasitet for å indusere den andelen enzymer som tenkes å metabolisere topiramat. Valproat som i utgangspunktet er en enzymhemmer viste seg her å gi lavere C/D-ratio men som var ikke signifikant forskjellig fra C/D-ratio til dem som brukte topiramat i monoterapi. Noen studier har vist at valproat øker topiramat clearance og senker serumkonsentrasjonene med opptil 17 % [30].

Økende dose topiramat ser ikke ut til å resultere i økende serumkonsentrasjoner. Det kan tenkes at andelen av topiramat som blir metabolisert har stor kapasitet for å induseres.

### **Levetiracetam**

Levetiracetam er et relativt nytt antiepileptikum som har blitt markedsført med lite interaksjonspotensial, men i klinisk bruk kan interaksjoner likevel ha betydning for metabolismen av levetiracetam. I denne studien ble typiske enzyminduserende og enzymhemmende antiepileptika brukt for å undersøke om levetiracetam blir påvirket i noen grad av interaksjoner. Resultatene viste at de som brukte hemmere i tillegg hadde samme C/D-ratio som pasientene som brukte levetiracetam alene. På den andre siden hadde pasientene som brukte indusere i tillegg signifikant lavere serumkonsentrasjoner (i snitt 30 % lavere C/D-ratio) enn de som brukte levetiracetam i monoterapi. Levetiracetam er et legemiddel som blir metabolisert i liten grad (30 %) og denne prosessen er ikke forbeholdt cytokrom P450 systemet men esteraser i blodet [30]. Selv om risikoen for interaksjoner er lav, kan resultatene tyde på at enzyminduserende legemidler kan føre til lavere serumkonsentrasjoner. Dette er også funnet i en annen studie hvor det ble vist at oral clearance til levetiracetam var økt med 25 % ved bruk av typiske indusere i tillegg [58]. Alder har også vist å være en viktigere faktor som påvirker clearance av levetiracetam. Resultatene i denne undersøkelsen viste at det var signifikant høyere serumkonsentrasjoner hos eldre pasienter enn yngre. Clearance av levetiracetam er dobbelt så høy hos barn i forhold til eldre. Det anbefales å gi høyere dose (i mg/kg) av levetiracetam hos barn som er yngre og som blir komedisinert med indusere i tillegg [59].

#### **4.1.2 Klinisk betydning**

Slike resultater belyser kompleksiteten i behandlingen av epilepsi og farmakokinetisk variasjon disse legemidlene gir, som vist ved variasjoner i serumkonsentrasjons- og doseforhold hos disse pasientene. Et slikt bredt spenn i målte serumkonsentrasjoner for samme dose, i enten monoterapi eller i kombinasjon med andre antiepileptika, hos forskjellige pasienter, tilsier at nedtrappingen av antiepileptika er også veldig kompleks og at det er flere aspekter som er vesentlige å ta hensyn til. Flere studier har undersøkt farmakokinetisk variasjon av nyere antiepileptika hver for seg, men i denne studien har vi vist at når det gjelder komedikasjon som faktor for farmakokinetisk variasjon, er lamotrigin mest påvirket av de fire legemidlene, både av enzymindusere og hemmere. Videre har enzyminduserende antiepileptika en moderat effekt (ca. 30 %) på serumkonsentrasjonene av levetiracetam og topiramat. Komedikasjon og potensielle interaksjoner kan nok tas mer hensyn til når det gjelder dosetilpasning av den enkelte pasient.

### **4.2 TDM v/ LTM før kirurgiutredning**

#### **4.2.1 Pasientkarakteristika**

Til denne studien ble det inkludert 60 voksne pasienter. I utgangspunktet var målet å inkludere ca. 100 pasienter. Sammenlignet med andre studier er antallet pasienter i denne studien her relativt høyt og kan dermed regnes om en styrke. En dansk lignende studie utført i 2009 inkluderte 36 pasienter [48].

Alderen på pasienten var i gjennomsnitt 33,6 år (18-64 år). Halvparten av pasientene var under 30 år. Dette kan nok ses i sammenheng med at det tilbys langt flere kirurgiske inngrep hos yngre pasienter i 20-30 årene enn barn og eldre personer. Denne pasient gruppen var nokså homogen da det på forhånd ble valgt å inkludere kun voksne pasienter. Dette er ikke så forskjellig fra de pasientene som er til utredning til vanlig som viser at 89 % av dem som var til kirurgi utredning på SSE i 2007 var voksne pasienter [28]. Selv om barn og eldre pasienter utgjør en liten del av kirurgiske inngrepp i Norge er det ikke fordi man ikke har sett gode resultater i disse pasientgruppene. Studier viser til gode resultater hos både barn og eldre pasienter over 60 år [45, 60]. Forekomsten av ulike epilepsi syndromer og atskillig flere

generaliserte anfall i barnealder, gjør kirurgiske inngrep hos denne pasient gruppen vanskelig [61, 62].

Alle pasientene hadde fokal epilepsi og det er nettopp hos disse pasientene kirurgi er indisert. Det var en klar overvekt av pasienter med komplekse partielle anfall og mange av disse pasientene rapporterte sekundær generalisering av anfallene. Slike anfall påvirker også bevisstheten og kan derfor oppleves som svært invalidiserende. Livskvaliteten til disse pasientene er like redusert som hos pasienter med hjertesvikt og pasienter som har gjennomgått hjerteinfarkt [63]. Enkle partielle anfall forekom hos en del pasienter. Selv om disse anfallene ikke påvirker bevisstheten og derfor ikke like alvorlige for pasienten kan de være så pass besværlige at pasientene velger å utføre et kirurgisk inngrep (muntlig konferert, SSE). I slike tilfeller bør eventuelle bivirkninger veies opp mot nytten av kirurgi [45].

#### **4.2.2 Mest brukte antiepileptika**

Av de 13 forskjellige antiepileptika brukt av disse pasientene var det lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, valproat og topiramat som ble brukt mest. Dette er i samstemning med det generelle forbruket på SSE [28]. De fleste legemidlene brukt av denne pasient gruppen tilhører andre generasjonslegemidler og dette henger sammen med at nyere antiepileptika er indisert primært hos pasienter med partielle og generaliserte anfall men også hos pasienter med refraktær epilepsi [9, 28]. Av de eldre antiepileptika var det flest pasienter som brukte valproat. Valproat er et mye brukt legemiddel ved generaliserte anfall, ved forskjellige epilepsisyndromer og ved terapivikt hos både barn og eldre [64]. Okskarbazepin og lamotrigin var de mest brukte antiepileptika i monoterapi. Begge brukes i stor grad ved partielle anfall. Selv om karbamazepin anbefales som førstevalg hos voksne er det okskarbazepin som foreskrives mest, da det ofte tolereres bedre enn karbamazepin [28].

#### **4.2.3 Mest brukte kombinasjoner**

Som forventet var det flest pasienter som stod på kombinasjonsbehandling. Pasienter som ikke har fått effekt av monoterapi ved flere forsøk blir etter hvert lagt på andre antiepileptika med andre virkningsmekanismer i håp om å bli anfallsfrie [25]. Som det kom fram av resultatet var forekomsten av kombinasjoner med to antiepileptika hyppigere enn forekomst av kombinasjoner av tre eller flere antiepileptika. Nytten av å legge til flere antiepileptika til

pasienter som i utgangspunktet står på terapi med to antiepileptika er noe begrenset. Disse pasientene vil ikke oppnå noe bedre anfallskontroll og vil kunne oppleve bivirkninger i større grad [25].

Ingen av de mest brukte kombinasjonene har vist å ha noe synergisk effekt. Det var kun en pasient som brukte lamotrigin i kombinasjon valproat. Med tanke på at kombinasjonsbehandling av lamotrigin sammen med valproat har vist å ha synergisk effekt en effekt som er ønskelig hos pasienter med dårlig kontrollerbar epilepsi, er disse resultatene litt overraskende [65].

Ca. halvparten av pasientene som brukte polyterapi brukte kombinasjoner som hadde utalte risikoer for interaksjoner (Tabell 2). Valproat som er en typisk enzymhemmer forekom i 12 av disse kombinasjonene. Enzymhemmende antiepileptika, som i utgangspunktet kan gi forhøyede serumkonsentrasjoner, kan tenkes å være en faktor som påvirker om pasienter får anfall eller ikke under telemetrien. Pasienten kan ligge innefor de respektive referanseområdene selv om nedtrappingen av antiepileptika har blitt startet/fullført.

#### **4.2.4 Anfall**

De fleste pasientene hadde økt interiktal aktivitet. Formålet med nedtrappingen av antiepileptika er nettopp økt interiktal aktivitet, da det øker sjansen for epileptiske anfall som kan registreres under telemetrien i løpet av en kort periode [48, 66]. Selv om 47 av pasienter hadde økt interiktal aktivitet fikk ikke alle disse epileptiske anfall. Sju av pasientene hadde ingen interiktal aktivitet og fikk heller ingen anfall under telemetrien.

Under nedtrappingen opplevde 75 % av pasientene minst et av de samme anfallstypene som de hadde rapportert på forhånd. Resten av pasientene fikk andre typer anfall enn de som ble rapportert eller ikke fikk anfall i det hele tatt. Pasienten som har opplevde andre typer anfall kan har fått aktivert andre området i hjernebarken og dermed fått anfall utformet annerledes enn før. Hvorvidt nedtrapping av antiepileptika kan gi aktivisering andre plasser i cortex og dermed gi feil indikasjon på det epileptogene sone er blitt diskutert i flere studier men det har det blitt vist at det ikke er tilfellet [48].

Tre av pasientene som hadde en ikke vellykket registrering hadde enten uklassifiserte eller ikke epileptiske/psykogene anfall (PNES). Litteraturen viser at en av fire pasienter

diagnostisert med refraktær epilepsi likevel ikke har epilepsi og at EEG registrering er en egnet metode å differensiere mellom epileptiske og ikke epileptiske anfall [67].

Det var 14 pasienter (25 %) som opplevde en eller flere GTK under oppholdet og de fleste av disse hadde hatt lignende anfall før. Tre av disse gikk også over til å få status epilepticus. GTK kan forekomme som resultat av en for brå seponering av antiepileptika men dette var ikke tilfellet hos disse pasientene [4]. Tatt i betraktning at nedtrappingen har vært alt annet enn offensiv kan GTK og status epilepticus sannsynligvis ikke knyttes til selveste nedtrappingen (muntlig konferert, SSE). I følge litteraturen varierer insidensen av GTK under nedtrapping av antiepileptika mellom 36 og 69 % mens for status epilepticus mellom 0 % og 3 % [50].

Hos 6 av 14 pasienter som fikk GTK bestod behandlingen av blant annet valproat. Hos samtlige pasienter ble valproat redusert på lik linje med de andre legemidlene pasientene brukte. Eventuell nedtrapping av legemidler som brukes mot GTK, spesielt valproat og fenytoin, vil kunne utløse GTK og det er derfor viktig at disse enten holdes stabilt under nedtrappingsperioden eller trappes ned hvis nødvendig når pasienten står på polyterapi [2, 50]. Hos de resterende pasienter kunne det ikke observeres noe slik sammenheng mellom antiepileptika og GTK.

Pasientene som fikk status epilepticus fikk endren midazolam eller diazepam. De siste årene har epilepsisenteret gradvis erstattet rektal diazepam med bukkal midazolam [68]. Under disse anfallene ble det ikke rapportert om noe pasient skade. Gode rutiner under videomonitorering med konstant overvåking fører til rask handling og behandling hvis vedvarende anfall oppstår.

#### **4.2.5 Nedtrapping/opptrapping**

De fleste (85 %) av pasientene startet nedtrappingen fire dager før telemetriregistreringen ble satt i gang. Telemetrien varte hos de fleste pasientene i tre dager men var veldig varierende. I litteraturen nevnes det ofte at det er i gjennomsnitt nødvendig med 4,6-7,6 dager med telemetri for å få til en vellykket registrering [50]. Hos noen pasienter ble telemetrien avsluttet tidligere som følge av nok anfall til at registreringen kunne anses som vellykket. For eksempel var en pasient til telemetri i en dag og fikk kun et anfall men registreringen var fortsatt vellykket. Nedtrappingen i denne pasientgruppen var veldig individualisert og kompleks. Pasientene som enten stod på monoterapi eller kombinasjonsbehandling fikk samtlige

antiepileptika redusert før telemetri. Dette gjelder også de fleste pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med tre eller flere antiepileptika. I følge retningslinjene som brukes på SSE og som omtales i litteraturen, anbefales det generelt at ved kombinasjonsbehandling bør kun ett antiepileptikum reduseres [50]. Det var ikke forskjell i hvordan nedtrappingen ble foretatt hos pasientene med tanke på anfallstyper. Pasientene som hadde daglige anfall og pasienter som rapporterte om tidligere status epilepticus episoder eller serieanfall ble trappet ned på samme måte som de andre pasientene. I en italiensk studie ble slike pasienter ikke trappet ned i det hele tatt under telemetrien [66]. Rett etter at telemetrien ble avsluttet gikk de fleste av pasientene tilbake til utgangsdoseringene. Det var halvparten av pasienter som fikk medikamentomlegging og dosejusteringer etter utredningen. Dette kan nok ses i sammenheng med at SSE er et spesialsykehus hvor observasjoner med tanke på anfallstyper gjort under telemetrien vil vanligvis føre til slike justeringer hos disse pasientene (muntlig konferert, SSE)

#### ***4.2.5.1 Nedtrappingshastighet***

Nedtrappingen av legemidlene varierte veldig. I gjennomsnitt ble de trappet ned med 12 % daglig. Dagen før telemetri var legemidlene trappet ned i gjennomsnitt til 61 % av utgangsdosen. Nedtrappingen fortsatte helt fram til dag 3 i telemetrien. Lignende studier viser også at nedtrappingene er som oftest individualiserte men at dosene i snitt blir redusert til 30-50 % av utgangsdoseringen i løpet av en periode på 3-7 dager [48]. I en studie gjort av Yen og medarbeidere ble det vist at brå seponering av antiepileptika i løpet av en dag, var forbundet med både serieanfall og sekundært generaliserte anfall hos over 50 % av pasientene [49].

For de fleste legemidler med kort og middelslange halveringstider var nedtrappingen nokså lik. Hvor mye de ble trappet ned på det meste varierer veldig. De fleste antiepileptika i denne gruppen var trappet ned til 30-60 % av utgangsdosen. At det var så store variasjoner kan muligens forklares at de pasientene som brukte kombinasjonsbehandling fikk det ene legemiddelet trappet ned i større grad enn det andre. Nedtrappingen av disse legemidlene ble startet i god tid slik at serumkonsentrasjonene endret seg tilsvarende, noe som er observert hos pasientene med oppgitte serumkonsentrasjoner. Økning eller reduksjon i dose for legemidler med korte halveringstider vil føre til rask innstilling til nytt likevekstnivå [69].

Hos pasientene som brukte benzodiazepiner eller barbiturater (klobazam eller fenobarbital) ble det ikke foretatt noen drastiske reduksjoner i dose. Fenobarbital ble ikke trappet ned i det hele tatt. Nedtrappingen av benzodiazepiner og barbiturater har heller ikke blitt foretatt i andre lignende studier [47, 66]. Reduksjon av disse antiepileptika under telemetriregistreringen vil teoretisk ikke gi noe store utslag på serumkonsentrasjonene (pga halveringstidene) da det tar minst fem halveringstider før ny steady-state ( $C_{ss}$ ) er innstilt [69]. Ved brå seponering av disse legemidlene vil pasientene kunne få atypiske anfall samt abstinensanfall [50, 70]. Sammenlignet med klobazam var det nedtrappingen til zonisamid som skilte seg ut. Denne ble foretatt gradvis og ble trappet ned på det meste dag tre i telemetrien. Zonisamid har en gjennomsnittlig halveringstid på 50-70 timer og seponering under telemetrien vil på lik linje med benzodiazepiner og barbiturater ikke føre til store endringen i serumkonsentrasjonene under telemetrien. Det kan diskuteres om dette er en av grunnene til at fire av fem pasienter som brukte zonisamid hadde en mislykket registrering.

#### **2.4.6 Utfallet av registreringen**

Resultatene av denne studien viser at halvparten av pasientene hadde en vellykket registrering. I en diskusjon med legene på SSE ved presentasjon av resultatene var det bred enighet at dette var et akseptabelt antall, tatt i betraktning alle de kombinasjonene og den gjennomsnittlige dosereduksjonen som var nokså forsiktig med bare 12 % i gjennomsnitt. Forekomsten av status epilepticus episoder var lav og dette er mulig en indikasjon på forsiktig nedtrapping.

For å finne ut hvorfor kun halvparten hadde vellykkete registreringer ble det undersøkt om antall anfall, antall kombinasjoner og nedtrappingshastigheter for de fem brukte antiepileptika var forskjellig i de to gruppene.

Antall anfall under telemetrien ser ut til å påvirke i stor grad om registreringen er vellykket eller ikke. Det kreves i gjennomsnitt tre anfall for å få en vellykket registrering. Det korrelerer godt med at pasientene som hadde vellykket registrering hadde signifikant flere anfall under telemetrien enn de som ikke hadde vellykket registrering. Forekomsten av monoterapi og kombinasjonsbehandling var tilnærmet lik i de to gruppene. I og med at det var 32 forskjellige kombinasjoner er det vanskelig å fastslå om noe spesifikke kombinasjoner forekom hyppigere i den ene gruppen i forhold til den andre og påvirket resultatene. Sammenligning av nedtrappingshastighet for de fem mest brukte antiepileptika viser at det

ikke var noen signifikante forskjeller i hvor fort og hvor mye disse ble trappet ned. Pasientgrunnlaget på de andre legemidlene var for liten til å kunne sammenlignes. Selv om dette tyder på at graden av nedtrapping ikke nødvendigvis bestemmer utfallet av registreringen, blir det i litteraturen nevnt at pasienter som har ekstratemporale partielle anfall trenger mindre reduksjon i dose for å få anfall i forhold til pasientene med temporale anfall [71].

#### **2.4.7 Økonomisk konsekvens**

Nedtrapping av antiepileptika under utredning til kirurgi kan sies å være en økonomisk gunstig metode, da den forkorter den totale innleggelsestiden på SSE. Da 50 % av pasientene hadde en ikke vellykket registrering kan det sies at en mislykket registrering utgjør mange tusen kroner for sykehuset, da pasienten sannsynligvis må til ny utredning. Hvis pasientene i gjennomsnitt er innlagt på SSE i 10 dager, utgjør dette 60 000 kr i utgifter for sykehuset.



## 4.3 Metodediskusjon

### 4.3.1 TDM og komedikasjon

Denne studien var en retrospektiv studie. Fordelene med denne type studie er at dataene blir hentet fra en TDM database hvor det foreligger store mengde data fra kun epilepsi pasienter i alle aldersgrupper. Samtidig er det flere momenter i slike studier som kan gi visse begrensninger i informasjonen som hentes [72]. Det er ikke alltid det kommer fram i rekvisisjonene om pasienten er under opp- eller nedtrapping av de antiepileptika de bruker. Sub-terapeutiske serumkonsentrasjoner kan lett tolkes som om de kommer fra pasienter som bruker enzyminduserende antiepileptika i tillegg. Det er også ukjent om pasienter som ligger over eller under referanseområdene faktisk gjør det fordi de trenger henholdsvis høyere eller lavere serumkonsentrasjoner for å få kontroll over anfallene sine, så materialet er ikke korrelert med god anfallskontroll. På rekvisisjonene er det nødvendigvis ikke notert om pasienten bruker andre legemidler mot andre sykdommer. Det er kun serumkonsentrasjonene av antiepileptika som blir målt på SSE. Vi hadde ikke tilgang til andre pasientdata fra journaler i denne studien.

I presentasjonene av resultatene i denne studien ble det valgt å presentere data i form av serumkonsentrasjoner mot døgndoser. Ved sammenligning av effekten interagerende antiepileptika hadde på de ulike antiepileptika ble det brukt gjennomsnittlig C/D-ratio i de forskjellige gruppene. Slik presentasjon av innvirkningen av interagerende antiepileptika er ikke like uttrykksfullt som presentasjon av clearance. Clearance er en bedre metode for å vise eliminasjonskapasiteten og dermed også effekten av interaksjoner i dette tilfellet. For å kunne beregne oral clearance er det nødvendig med vekt på pasientene. Vekten på de fleste pasientene ble ikke alltid rapportert i pasientjournalene. Å bruke standardvekt for voksne pasienter på 70 kg eller regne barnevekt utifra en standardskurve ble ikke ansett nøyaktig nok. Tatt dette i betraktning ble det derfor ikke valgt å presentere dataene i form av clearance.

#### 4.3.2 TDM og telemetri

Denne studien var en prospektiv observasjonsstudie. Fordelen med slike studier er at all informasjon angående pasientene blir fortløpende registrert og innhenting av manglende informasjon er dermed enklere. Ulempene med slike typer studier er at de tar lang tid og det er alltid en viss usikkerhet på antall pasienter man klarer å inkludere [72]. Pasientene var ikke randomisert, det var ingen blinding, og det ble ikke gjort noen intervensjon i forhold til nedtrappingen.

Det er flere momenter i studiedesignet som kan gi en viss usikkerhet i resultatene. Pasientkarakteristika ble samlet på bakgrunn av det pasientene rapporterte og ikke fra journalene. Flere pasienter var usikre på flere punkter i datainnsamlingsskjemaet blant annet i anfallsfrekvens til vanlig. Serumkonsentrasjonene under utredningen var som oftest mangelfulle. Selv om dette var en prospektiv studie var det ikke alltid mulig å ta blodprøver av disse pasientene. I enkelte tilfeller ble det glemt å ta serumkonsentrasjons- prøver mens i andre tilfeller var pasienten til telemetri i løpet av en helg og da er ikke laboratoriet på SSE åpent. Fravær av serumkonsentrasjonsmålinger gjør det vanskelig å bruke disse dataene i stor grad da man ikke har et utgangspunkt i serumkonsentrasjonen ved innkomst og hvordan den har endret seg i løpet av telemetriutredningen. Man kunne ved hjelp av serumkonsentrasjonene relatere antall anfall mot serumkonsentrasjoner. I tillegg kunne serumkonsentrasjonsendringer kunne ses i sammenheng med dosereduksjon, spesielt med tanke på hvordan disse endres for legemidlene med lang halveringstider. Farmakokinetikken kunne dermed blitt tatt i betraktning mer detaljert. Til tross for disse begrensningene, finnes det så lite dokumentasjon i litteraturen angående nedtrapping av antiepileptika i forbindelse med kirurgiutredning, at denne studien med et pasientmateriale på 60 pasienter er et godt utgangspunkt for at man får dokumentert gjeldende praksis. Videre studier kan bygge på de erfaringene man har fått i løpet av denne undersøkelsen.

#### 4.4 Veien videre

Videre arbeid kan være å undersøke hvor mange av disse pasientene som gikk videre til operasjon og hvordan det har gått med dem i etterkant. En lang oppfølgningsperiode etter kirurgien, gjerne 2-5 år, ville gitt betydningsfull informasjon om betydningen av kirurgi for disse pasientene samt deres bruk av antiepileptika og anfallskontroll. Å utføre andre lignende studier i fremtiden kan gi enda mer detaljert informasjon til at man kan utarbeide generelle retningslinjer for hvordan antiepileptika skal trappes ned for å få best mulig resultat av telemetriundersøkelsen. Det kunne tenkes at det ble utført kontrollerte randomiserte studier hvor man for eksempel brukte forskjellige nedtrappingshastigheter. I tillegg hadde det vært interessant å undersøke om andre anfallsaktiverende metoder (f.eks lysstimulering) i tillegg til nedtrapping ville ført til flere anfall og flere vellykkete registreringer. Det ble også gitt uttrykk for blant legene at de ønsket at det ble gjennomført en studie hvor mange kunne sammenligne rask mot langsom nedtrapping, for å se hvordan nedtrappingshastigheten påvirket utfallet av telemetriutredningen. Dette vil være god evidens for å kunne endre sine rutiner. Dette vil kunne gi svar på hva som kan være optimal nedtrappingshastighet for den enkelte antiepileptikum for å få vellykkete registreringer uten at dette går over pasientsikkerhet i form av generaliserte anfall og eventuelt status epilepticus episoder. Likevel vil de nåværende resultatene kunne bidra til at man er mer oppmerksom på at man i mange tilfeller kan være noe mer offensiv i nedtrappingen og ta mer hensyn til farmakokinetikken til de ulike antiepileptika.

## 5. Konklusjoner

- I denne studien ble det vist at det er store variasjoner i serumkonsentrasjonene til de fire mest brukte antiepileptika, lamotrigin, topiramat, okskarbazepin og levetiracetam. Spesielt gjelder dette lamotrigin hvor komedikasjon med enzymhemmende eller enzyminduserende antiepileptika ga henholdsvis 150 % økning og 50 % reduksjon i C/D-ratio. Tilsvarende ble vist for levetiracetam og topiramat, hvor komedikasjon med enzyminduserende antiepileptika førte til signifikant lavere C/D-ratio, henholdsvis 30 og 50 %.
- Resultatene viser at nedtrapping av antiepileptika er en sikker og nokså effektiv metode for å fremkalle anfall. Anfallsfrekvensen økte hos de fleste pasientene og halvparten av pasientene som var med i denne studien hadde en vellykket EEG registrering.
- Pasientene brukte 32 ulike kombinasjoner av antiepileptika. Det er store farmakokinetiske forskjeller mellom pasientene, og halveringstiden på legemidlene bør tas hensyn til. Derfor kan det være vanskelig å utarbeide retningslinjer for hvordan nedtrappingen av antiepileptika skal foregå.
- Disse to studiene viser at TDM er et viktig verktøy for individualiseringen av behandlingen med antiepileptika hos pasienter med refraktær epilepsi. En tradisjonell implementering av TDM er for å kunne gjøre dosejusteringer ved kombinasjoner av antiepileptika som gir farmakokinetiske interaksjoner, og dette er også viktig med nye antiepileptika. Implementering av TDM i forbindelse med nedtrapping før kirurgiutredning viser en ny anvendelse av TDM og kan bidra også i videre studier til bedre utfall av registreringen.

## 6. Litteraturliste

1. Thurman, D.J., Beghi, E., Begley, C.E., Berg, A.T., Buchhalter, J.R., Ding, D., et al., Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*, 2011. **52**: p. 2-26.
2. Gjerstad, L., Taubøll, E., and Røste, G.K., Treating epilepsy. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2003. **123**: p. 1864-8.
3. Nakken, K.O., Epilepsy. 2010, Cappelen. p. 13-15; 35-57; 75-113; 139-158.
4. Elger, C.E. and Schmidt, D., Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav*, 2008. **12**(4): p. 501-39.
5. Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., et al., Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005. **46**(4): p. 470-2.
6. Herigstad, A., Michler, R.P., Sand, T., and Todnem, K., EEG after sleep deprivation in patients with suspected epilepsy. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2001. **121**(29): p. 3387-90.
7. Eadie, M.J., The understanding of epilepsy across three millennia. *Clin Exp Neurol*, 1994. **31**: p. 1-12.
8. Gjerstad, L. and Taubøll, E., What is epilepsy? *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2003. **123**: p. 1359-61.
9. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av epilepsi - ny rekommendation. 2011 [cited 2011 28.09.2011]; Available from: [http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg\\_dok/2011\\_02\\_02\\_Bakgrund%20Eilepsi-webb.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg_dok/2011_02_02_Bakgrund%20Eilepsi-webb.pdf).
10. Landmark, C.J., Fossmark, H., Larsson, P.G., Rytter, E., and Johannessen, S.I., Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res*, 2011. **95**(1-2): p. 51-9.
11. Rosenow, F. and Lüders, H., Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 2001. **124**: p. 1683-1700.
12. Shorvon, S. and Tomson, T., Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet*, 2011.
13. Nakken, K.O. and Taubøll, E., Drug-resistant epilepsy. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2009. **129**(19): p. 1986-9.
14. Hesdorffer, D.C. and Tomson, T., Adjunctive antiepileptic drug therapy and prevention of SUDEP. *Lancet Neurol*, 2011. **10**(11): p. 948-9.

15. St Louis, E.K., Rosenfeld, W.E., and Bramley, T., Antiepileptic drug monotherapy: the initial approach in epilepsy management. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2009. **7**(2): p. 77-82.
16. Bremer, A., Eriksson, A.S., Roste, G.K., Knudtzen, B., and Nakken, K.O., Vagal nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2006. **126**(7): p. 896-8.
17. Chakraborty, A. and Rutka, J.T., Surgical approaches to epilepsy. *Therapy*, 2010. **7**(5): p. 467-479.
18. Klein, P., Janousek, J., Barber, A., and Weissberger, R., Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2010. **19**(4): p. 575-9.
19. Siegel, G.J., Albers, R.W., Brady, S.T., and Price, D.L., Basic neurochemistry - molecular, cellular, and medical aspects. 2006. p. 267-301.
20. Rogawski, M.A. and Loscher, W., The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci*, 2004. **5**(7): p. 553-64.
21. Czapinski, P., Blaszczyk, B., and Czuczwar, S.J., Mechanism of action of antiepileptic drugs. *Current topics in medical chemistry*, 2005. **5**: p. 3-14.
22. Macleod, S. and Appleton, R.E., The new antiepileptic drugs. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2007. **92**(6): p. 182-8.
23. Landmark, C.J., Targets for antiepileptic drugs in the synapse. *Med Sci Monit*, 2007. **13**(1): p. 1-7.
24. Zamponi, G.W., Lory, P., and Perez-Reyes, E., Role of voltage-gated calcium channels in epilepsy. *Pflugers Arch*, 2010. **460**(2): p. 395-403.
25. Brodie, M.J. and Sills, G.J., Combining antiepileptic drugs--rational polytherapy? *Seizure*, 2011. **20**(5): p. 369-75.
26. Weisenberg, J.L. and Wong, M., Profile of ezogabine (retigabine) and its potential as an adjunctive treatment for patients with partial-onset seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2011. **7**: p. 409-14.
27. Karouni, M., Arulthas, S., Larsson, P.G., Rytter, E., Johannessen, S.I., and Landmark, C.J., Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010. **66**(11): p. 1151-60.
28. Landmark, C.J., Rytter, E., and Johannessen, S.I., Clinical use of antiepileptic drugs at a referral centre for epilepsy. *Seizure*, 2007. **16**(4): p. 356-64.
29. Landmark, C.J., Johannessen, S.I., and Tomson, T., Host factors affecting antiepileptic drug delivery-Pharmacokinetic variability. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011.
30. Johannessen Landmark, C. and Patsalos, P.N., Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*, 2010. **10**(1): p. 119-40.

31. Perucca, E., Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 2006. **61**(3): p. 246-55.
32. Lyseng-Williamson, K.A. and Yang, L.P., Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy. *Drugs*, 2007. **67**(15): p. 2231-56.
33. Johannessen, S.I. and Landmark, C.J., Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2010. **8**(3): p. 254-67.
34. Patsalos, P.N. and Perucca, E., Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*, 2003. **2**(6): p. 347-56.
35. Johannessen, S.I., Patsalos, P.N., Tomson, T., and Perucca, E., Therapeutic drug monitoring, in *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 2007.
36. Patsalos, P.N., Berry, D.J., Bourgeois, B.F., Cloyd, J.C., Glauser, T.A., Johannessen, S.I., et al., Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2008. **49**(7): p. 1239-76.
37. Johannessen, S.I. and Landmark, C.J., Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother*, 2008. **8**(6): p. 929-39.
38. Bengtsson, F., Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. TDM "nouveau". *Ther Drug Monit*, 2004. **26**(2): p. 145-51.
39. Rowland, M. and Tozer, T.N., Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics - concepts and applications. 2011, Lippincott Williams & Wilkins. p. 111-157; 483-512.
40. Dasgupta, A., Usefulness of monitoring free (unbound) concentrations of therapeutic drugs in patient management. *Clin Chim Acta*, 2007. **377**(1-2): p. 1-13.
41. Krasowski, M.D., Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Anti-Epilepsy Medications. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2010. **3**(6): p. 1909-1935.
42. Beleza, P., Refractory epilepsy: a clinically oriented review. *Eur Neurol*, 2009. **62**(2): p. 65-71.
43. Kwan, P., Schachter, S.C., and Brodie, M.J., Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*, 2011. **365**(10): p. 919-26.
44. Henning, O. and Nakken, K.O., Epilepsy and depression. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2011. **131**: p. 1298-1301.
45. Duncan, J.S., Epilepsy surgery. *Clin Med*, 2007. **7**(2): p. 137-42.
46. Karlsen, H. Ble kvitt anfallene etter epilepsi-operasjon. 2010 [cited 2010 09.12.2010]; Available from: <http://www.nrk.no/nyheter/distrikt/nordland/1.7402414>.

47. Moien-Afshari, F., Griebel, R., Sadanand, V., Vrbancic, M., Hernandez-Ronquillo, L., Lowry, N., et al., Safety and yield of early cessation of AEDs in video-EEG telemetry and outcomes. *Can J Neurol Sci*, 2009. **36**(5): p. 587-92.
48. Andersen, N.B., Alving, J., and Beniczky, S., Effect of medication withdrawal on the interictal epileptiform EEG discharges in presurgical evaluation. *Seizure*, 2010. **19**(3): p. 137-9.
49. Yen, D.J., Chen, C., Shih, Y.H., Guo, Y.C., Liu, L.T., Yu, H.Y., et al., Antiepileptic drug withdrawal in patients with temporal lobe epilepsy undergoing presurgical video-EEG monitoring. *Epilepsia*, 2001. **42**(2): p. 251-5.
50. Claus, S.P., Veilis, D.N., and van Emde Boas, W., Antiepileptic drug withdrawal in presurgical evaluation: advantages, disadvantages, and guidelines, in *Textbook of epilepsy surgery*. 2008, Informa Healthcare. p. 580–587.
51. Lyseng-Williamson, K.A., Spotlight on levetiracetam in epilepsy. *CNS Drugs*, 2011. **25**(10): p. 901-5.
52. Verrotti, A., D'Adamo, E., Parisi, P., Chiarelli, F., and Curatolo, P., Levetiracetam in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs*, 2010. **12**(3): p. 177-86.
53. Rytter, E., Johannessen, S.I., and Nakken, K.O., Oral contraceptives in women with epilepsy. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2003. **123**(12): p. 1674-5.
54. Gulcebi, M.I., Ozkaynakci, A., Goren, M.Z., Aker, R.G., Ozkara, C., and Onat, F.Y., The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*, 2011. **95**(1-2): p. 1-8.
55. Johannessen, S.I. and Tomson, T., Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet*, 2006. **45**(11): p. 1061-75.
56. Arif, H., Svoronos, A., Resor, S.R., Jr., Buchsbaum, R., and Hirsch, L.J., The effect of age and comedication on lamotrigine clearance, tolerability, and efficacy. *Epilepsia*, 2011.
57. May, T.W., Korn-Merker, E., and Rambeck, B., Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet*, 2003. **42**(12): p. 1023-42.
58. Freitas-Lima, P., Alexandre, V., Jr., Pereira, L.R., Feletti, F., Perucca, E., and Sakamoto, A.C., Influence of enzyme inducing antiepileptic drugs on the pharmacokinetics of levetiracetam in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*, 2011. **94**(1-2): p. 117-20.
59. Dahlin, M.G., Wide, K., and Ohman, I., Age and comedications influence levetiracetam pharmacokinetics in children. *Pediatr Neurol*, 2010. **43**(4): p. 231-5.
60. Kim, S.K., Wang, K.C., Hwang, Y.S., Kim, K.J., Chae, J.H., Kim, I.O., et al., Epilepsy surgery in children: outcomes and complications. *J Neurosurg Pediatr*, 2008. **1**(4): p. 277-83.



61. Eriksson, A.S. and Nakken, K.O., Epileptic syndromes in children. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2003. **123**(10): p. 1362-4.
62. Dhillon, S. and Sander, J.W., Epilepsy, in *Clinical pharmacy and therapeutics*, R. Walker and C. Whittlesea, Editors. 2007.
63. Gilliam, F.G. and Albertson, B., Identifying epilepsy surgery candidates in the outpatient clinic. *Epilepsy Behav*, 2011. **20**(2): p. 156-9.
64. Jedrzejczak, J., Kuncikova, M., and Magureanu, S., An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy. *Eur J Neurol*, 2008. **15**(1): p. 66-72.
65. Pisani, F., Oteri, G., Russo, M.F., Di Perri, R., Perucca, E., and Richens, A., The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia*, 1999. **40**(8): p. 1141-6.
66. Di Gennaro, G., Picardi, A., Sparano, A., Mascia, A., Meldolesi, G.N., Grammaldo, L.G., et al., Seizure clusters and adverse events during pre-surgical video-EEG monitoring with a slow anti-epileptic drug (AED) taper. *Clin Neurophysiol*, 2011.
67. Normark, M.B., Erdal, J., and Kjaer, T.W., Video electroencephalography monitoring differentiates between epileptic and non-epileptic seizures. *Dan Med Bull*, 2011. **58**(9): p. A4305.
68. Nakken, K.O., Rytter, E.M., and Brockmeier, F., Benzodiazepines in the treatment of epilepsy. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2010. **130**(8): p. 842-4.
69. Spigset, O. and Slordal, L., Basic pharmacokinetics--balance. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2005. **125**(10): p. 1344-5.
70. Riss, J., Cloyd, J., Gates, J., and Collins, S., Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*, 2008. **118**(2): p. 69-86.
71. Swick, C.T., Bouthillier, A., and Spencer, S.S., Seizure occurrence during long-term monitoring. *Epilepsia*, 1996. **37**(10): p. 927-30.
72. Laake, P., Olsen, B.R., Benestad, H.B., Forskning i medisin og biofag. 2008, Gyldendal p. 295-302.

## Vedlegg 1 Taushetserklæring

### Taushetserklæring

Det bekreftes at Arton Baftiu utfører sin mastergradsoppgave i farmakologi, Farmasøytisk institutt, UiO, ved Avdeling for kompleks epilepsi (SSE), Sandvika, OUS, i forskningssamarbeid med Høgskolen i Oslo (HiO).

Innsyn i datamateriale vil ikke bli brukt til noe annet formål enn i oppgaven. Alle data vil være anonymisert og ikke identifiserbare. Det er allerede underskrevet taushetserklæring som helsefagarbeider. Prosjektet er godkjent av pasientvernombudet, OUS, og av regional etisk komite.

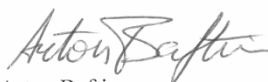
Sandvika, august 2010



Svein I. Johannessen  
Seniorforsker, SSE



Cecilie Johannessen Landmark  
I.amanuensis, HiO



Arton Baftiu

## Vedlegg 2 Informert samtykke

Oslo universitetssykehus HF - Rikshospitalet

Forespørsel om deltakelse i kvalitetssikringsprosjekt

### *Effekt av medikamentreduksjon ved langtidstelemetri under utredning for epilepsikirurgi*

#### Bakgrunn

Dette er et spørsmål til deg om å delta i et kvalitetssikringsprosjekt for å undersøke på hvilken måte nedtrapping av antiepileptika under langtidstelemetri (kontinuerlig langtids-EEG, LTM) påvirker oppkomsten av anfall. Vi spør alle voksne pasienter som tar LTM som ledd i utredning for eventuell epilepsikirurgi. Vi skal registrere på hvilken måte (hvor raskt og i hvor stor grad) antiepileptika trappes ned. Vi vil se om nedtrapping fører til at anfall oppstår raskere enn ellers, om anfallstypene forandrer seg og om det oppstår kraftigere eller farligere anfall. Undersøkelsen vil ikke påvirke nedtrappingen av medikamenter. Din behandlende lege vil foreta nedtrapping etter vanlig klinisk praksis. Ansvarlig for gjennomføring av undersøkelsen er Oliver Henning, overlege ved KNF-seksjonen ved Avdeling for kompleks epilepsi.

#### Hva innebærer studien?

Vi kommer til å registrere noen data om din epilepsi, som vi tror kan ha betydning for medikamentnedtrapping eller effekten av slik nedtrapping. Denne informasjonen henter vi enten fra journalen din eller under en samtale med deg. Under LTM tas det blodprøve på dag 1+2+3. Blodprøvene på dag 2 og 3 er en del av kvalitetssikringen, og inngår ikke i standard behandling. Blodprøvesvarene registreres på vanlig måte i journalen. De vil være del av den kliniske vurderingen om videre nedtrapping som din lege tar i løpet av registreringen. Vi skal vurdere resultater fra LTM for å se hvilke anfall som oppsto på hvilket tidspunkt og om det har oppstått uønskede hendelser som skader eller langvarige anfall. Denne informasjonen vil bli lagret uten at den kan spores tilbake til deg.

#### Mulige fordeler og ulemper

Pasienter som deltar vil bli fulgt opp noe tettere med blodprøver, og informasjon fra blodprøvene kan bidra til å styre medikamentnedtrappingen bedre. Erfaringer fra studien vil senere kunne hjelpe andre med samme diagnose.

Ulemper vil være to ekstra stikk i forbindelse med blodprøver.

#### Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i avsnittet Hva innebærer studien. Alle opplysningene vil viderebehandles uten navn eller fødselsnummer eller andre gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede opplysninger. Opplysningene blir senest slettet i 2016. Blodprøvene som er tatt destrueres etter gjennomført analyse.

#### Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du ikke ønsker å delta, trenger du ikke å oppgi noen grunn, og det får ingen konsekvenser for den videre behandlingen du får ved sykehuset.

Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på denne siden. Om du nå sier ja til å delta, kan du likvel senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker den videre behandlingen av deg. Dersom du senere ønsker å trekke deg, kan du kontakte overlege Oliver Henning tlf. 67 50 10 00.

<b>Samtykkeerklæring: Jeg er villig til å delta i studien</b>	Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien:
----- (Signert av prosjektdeltaker, dato)	----- (Signert, rolle i studien, dato)

## Vedlegg 3 Innsamlings skjema

### Pasientnummer

1. (1) Kvinne (2) Mann

2. Alder i år Fødselsår?

3. Epilepsidebut, alder i år

4. Epilepsitype  
(1) generalisert  
(2) fokal

5. Etiologi  
(1) HSC  
(2) infeksjon  
(3) ischemi  
(4) trauma  
(5) svulst  
.....

6. Anfallstype:

7. Frekvens:

8. Anfallstype:

9. Frekvens:

10. Anfallstype:

11. Frekvens:

12. Anfallstype:

13. Frekvens:

14. Anfallstype:

15. Frekvens:

16. Anfallstype:

17. Frekvens:

18. Tidligere statusepisoder  
Anfallstype:

19. Tidligere statusepisoder  
Anfallstype:

20. Tidligere serieanf (minst 3 innen 24 t)  
Anfallstype

21. Tidligere serieanf (minst 3 innen 24 t)  
Anfallstype

22. Tidligere skader under anfall  
(1) uten medisinsk tilsyn  
(2) med tilsyn, lettere  
(3) brudd  
(4) potensielt livstruende

23. Bruk av anfallskuperende med.

24. Med. anamnese  
frisk  
annet:

EPA	E	EPA → GTK	EG
KPA	K	KPA → GTK	KG
GTK	G	KPA → EPA	EK
Uklass.	U	ST (KPA-status)	Status (K-ST)
Ikke epileptisk/psyk	P		
Tonisk	T		Behandling med øy.hjelpsmed.
Klonisk	Kl		
Absencer	A		
Myoklonier	M		
Atoniske anfall	At		

D1: dag når LTM starter

Dato:										
Kl.	D -4	D -3	D -2	D -1	D1	D2	D3	D4	D5	D6
01										
02										
03										
04										
05										
06										
07										
08										
09										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										

: Dato:	Tidspunkt:	Med:	Dose:
: Dato:	Tidspunkt:	Med:	Dose:
: Dato:	Tidspunkt:	Med:	Dose:

skader under anfall dato: kl:

- (1) uten med tilsyn
- (2) med tilsyn, lettere
- (3) brudd
- (4) potensiell livstruende

skader under anfall dato: kl:

- (1) uten med tilsyn
- (2) med tilsyn, lettere
- (3) brudd
- (4) potensiell livstruende

Interiktal aktivitet i løp av registreringen:

ingen  
uendret  
økende

Pasienter eller pårørende opplever anfallene som

Annerledes  
Kraftigere  
Lengre

Resultat

- (1) vellykket registrering, oppnådd mål
- (2) trenger ny registrering med flere anfall
- (3) pasienten fikk for kraftige anfall/serie, likevel oppnådd mål
- (4) pasienten fikk for kraftige anfall/serie, trenge ny registrering

**Medikamentell behandling**

AED + Dose	Dag -4	Dag -3	Dag -2	Dag -1	Dag 1 LTM	Dag 2 LTM	Dag 3 LTM	Dag 4 LTM	Dag 5 LTM	Dag 6 LTM

## Vedlegg 4 Personvernombudets uttalelse



Oslo universitetssykehus HF

Postadresse:  
Trondheimsveien 235  
0514 Oslo

Sentraltbord:  
02770

Org.nr:  
NO 993 467 049 MVA

[www.oslo-universitetssykehus.no](http://www.oslo-universitetssykehus.no)

### PERSONVERNOMBUDETS UTTALELSE

Til: Oliver Henning, overlege, klinikk for kirurgi og  
nevrofag, avdeling for kompleks epilepsi

Kopi:

Fra: Personvernombudet ved Oslo universitetssykehus

Saksbehandler: Kathrine Rogstad, personvernrådgiver

Dato: 15.10.10

Offentlighet: Ikke unntatt offentlighet

Sak: Personvernombudets uttalelse til innsamling og  
databehandling av personopplysninger i prosjekt

ePhortenummer/  
Personvernnummer: 2010/22445

#### **Personvernombudets tilråding til innsamling og behandling av personopplysninger for prosjektet "Effekt av medikamentreduksjon ved langtidsteleometri under utredning for epilepsikirurgi"**

Viser til innsendt melding om behandling av personopplysninger / helseopplysninger. Det følgende er en formell tilråding fra personvernombudet. Forutsetningene nedenfor må være oppfylt før innsamlingen av opplysningene / databehandlingen kan begynne.

Med hjemmel i Personopplysningsforskriftens § 7-12 jf. Helseregisterlovens § 36 har Datatilsynet ved oppnevning av personvernombud ved Oslo Universitetssykehus (OUS), fritatt sykehuset fra meldeplikten til Datatilsynet. Behandling og utlevering av helse og personopplysninger meldes derfor til sykehusets personvernombud.

Databehandlingen tilfredsstiller forutsetningene for melding gitt i personopplysningsforskriften § 7-27 og er derfor unntatt konsesjon.

Personvernombudet tilrår at prosjektet gjennomføres under forutsetning av følgende:

1. Behandling av personopplysningene / helseopplysninger i prosjektet skjer i samsvar med og innenfor det formål som er oppgitt i meldingen.
2. Data lagres som oppgitt i meldingen (vedlagt). Annen lagringsform forutsetter gjennomføring av en risikovurdering som må godkjennes av personvernombudet ved OUS.
3. Vedlagte samtykke benyttes, inklusive markerte tillegg og endringer foretatt av personvernombudet. Eventuelle fremtidige endringer som berører formålet, utvalget inkluderte eller databehandlingen må forevises personvernombudet før de tas i bruk.
4. Kryssliste som kobler aidentifiserte data med personopplysninger lagres som angitt i meldingen og oppbevares separat på prosjektleders avlåste kontor.
5. Data slettes eller anonymiseres ved prosjektslutt 31.12.2016 ved at krysslisten slettes og eventuelle andre identifikasjonsmuligheter i databasen fjernes. Når formålet med registeret er oppfylt sendes melding om bekreftet sletting til personvernombudet.

p:\dokument\forskning\tilråding\tilråding 2010-22445.doc

6. Dersom formålet eller databehandlingen endres må personvernombudet informeres om dette.
7. Kontaktperson for prosjektet skal hvert tredje år sende personvernombudet ny melding som bekrefter at databehandlingen skjer i overensstemmelse med opprinnelig formål og helseregisterlovens regler.

Studien er registrert i sykehusets offentlig tilgjengelig database over forsknings- og kvalitetsstudier.

Med vennlig hilsen  
for Personvernombudet



Kathrine Rogstad, personvernrådgiver  
Kompetansesenter for personvern og sikkerhet  
Oslo universitetssykehus HF

Epost: [personvern@rikshospitalet.no](mailto:personvern@rikshospitalet.no)  
Web: [www.uus.no/personvern](http://www.uus.no/personvern)